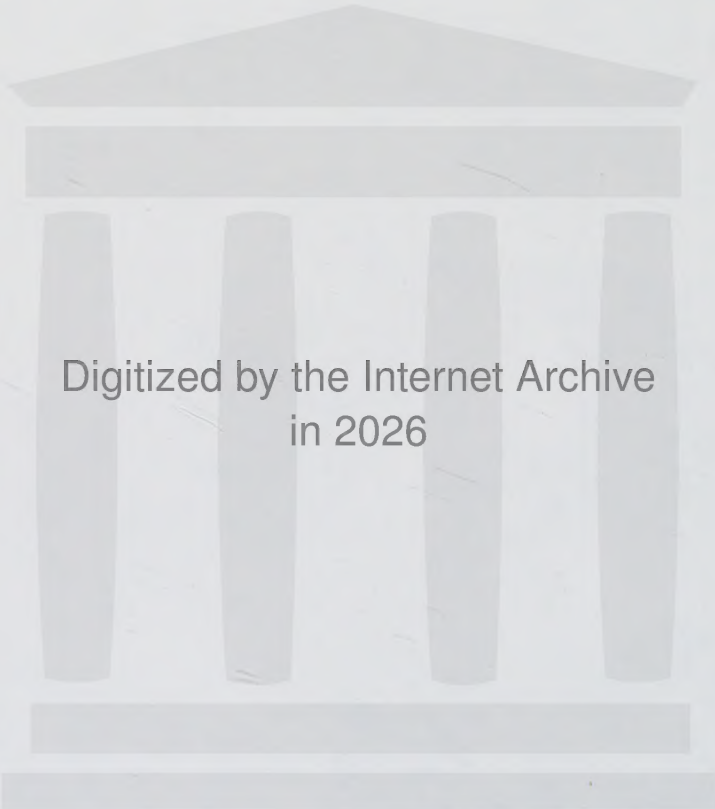


**HORMON- UND PROTEINSPIEGEL IM SERUM
VON ADIPOSEN PATIENTEN
BEI TOTALEM FASTEN
UND ANSCHLIESSENDER AUFBAUDIAT***

Dieter Emmert

1979

*Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 51)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551922_0002

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROFESSOR Dr. E. BUCHBORN

HORMON- UND PROTEINSPIEGEL IM SERUM
VON ADIPÖSEN PATIENTEN
BEI TOTALEM FASTEN UND ANSCHLIESSENDER AUFBAUDIÄT⁺.

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von

Dieter Emmert
aus München

1978

⁺Mit Unterstützung der Deutschen
Forschungsgemeinschaft (SFB 51)

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. P.C. Scriba
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.5.1979



Dank möchte ich denen aussprechen, die mir bei der Bearbeitung der gestellten Aufgabe behilflich waren. Insbesondere Herrn Professor Dr. P. C. Scriba für die Überlassung des Themas, Frau PD Dr. R. C. Pickardt und Herrn Dr. G. G. Hofmann für ihre Hilfsbereitschaft und Anregungen.

Für die Bestimmung der Serumproben danke ich Frau Brumeisel, Fräulein Fröhlich, Fräulein Glöckner, Fräulein Hörl, Fräulein Kubiczek, Fräulein Kuflicki, Frau Schneider-Hintzen, Fräulein Schuster und Fräulein Weidel, Assistentinnen dieser Klinik. Herrn PD Dr. A. Fateh-Maghadam im Klinikum Großhadern und Herrn Dr. H. Meinold im Klinikum Steglitz, Berlin, für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung Herrn M. Bauer und für die Erstellung der Zeichnungen Herrn Bestler.

Besonders sei der Federico-Foundation für die Bereitstellung finanzieller Mittel gedankt.

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
<u>1. EINLEITUNG</u>	1
<u>2. PATIENTEN UND METHODEN</u>	4
2.1. Patienten	4
2.2. Bestimmungsmethoden	8
2.2.1. Bestimmung der nichtveresterten Fettsäuren	8
2.2.2. Bestimmung des Gesamttrijodthyronins	9
2.2.3. Bestimmung des Gesamtthyroxins	9
2.2.4. Der T_3 -in vitro-Test	10
2.2.5. Bestimmung des thyreotropen Hormons	11
2.2.6. Bestimmung des Wachstumshormons	11
2.2.7. Bestimmung des Prolactins	12
2.2.8. Bestimmung des Insulins	13
2.2.9. Bestimmung des Cortisols	13
2.2.10. Bestimmung des Parathormons (PTH)	14
2.2.11. Bestimmung des reversen Trijod- thyronins (rT_3)	14
2.2.12. Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG)	14
2.2.13. Bestimmung des Cortisol-bindenden Globulins (CBG)	15
2.2.14. Bestimmung der Serumproteine Trans- ferrin, α_2 -Haptoglobin und Komplement C'3	15
2.3. Statistische Auswertung	16
<u>3. ERGEBNISSE</u>	18
3.1. Trijodthyronin (T_3)	18
3.2. Gesamtthyroxin (T_4)	19
3.3. T_3 -in vitro-Test	19

	<u>Seite</u>
3.4.	Reverses T ₃ 20
3.5.	Thyroxin-bindendes Globulin 20
3.6.	T ₄ /TBG-Quotient 21
3.7.	T ₃ /TBG-Quotient 21
3.8.	fT ₄ -Index 21
3.9.	TRH-Stimulationstest 22
3.10.	Nichtveresterte Fettsäuren 23
3.11.	Cortisol-bindendes Globulin 23
3.12.	Cortisol 23
3.13.	Cortisol/CBG-Quotient 24
3.14.	Parathormon (PTH) 24
3.15.	Wachstumshormon und Prolactin 24
3.16.	Transferrin 25
3.17.	α ₂ -Haptoglobin 25
3.18.	Komplement C'3 25
3.19.	Insulin- und Blutzuckerspiegel 26
<u>4.</u>	<u>DISKUSSION</u> 27
4.1.	Schilddrüsenfunktion 27
4.2.	Cortisol und CBG 34
4.3.	Wachstumshormon und Prolactin 36
4.4.	Parathormon 37
4.5.	Serumproteine 39
4.6.	Insulin und Blutzucker 41
<u>5.</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u> 42
<u>6.</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u> 46

LEBENS LAUF

1. EINLEITUNG

Im Hinblick auf das die Adipositas begleitende erhöhte Morbiditätsrisiko und die verkürzte Lebenserwartung, insbesondere durch Herz- und Gefäßerkrankungen (3), ist die Fettsucht aus präventivmedizinischer Sicht ein behandlungsbedürftiger Risikofaktor. Neben niederkalorischen Diäten (2) hat sich bei genügend motivierten Patienten die absolute Nahrungskarenz - sog. Nulldiät - zur Einleitung einer Gewichtsreduktion bewährt (35).

Während des Fastens kommt es zu einer Umstellung des Stoffwechsels, hauptsächlich durch Mobilisation der Fettdepots, um den Organismus aus körpereigenen Energie-reserven zu versorgen. Neben dem Absinken des antilipolytisch und lipogenetisch wirksamen Insulins (29) können hierfür die an den sympathischen Nervenfasern freigesetzten Katecholamine (62), sowie die anderen lipolytisch wirksamen Hormone, vor allem die Schilddrüsenhormone, das ACTH und das Wachstumshormon verantwortlich gemacht werden. In verschiedenen Arbeiten war man der Frage nachgegangen, inwieweit die Adaptation des Stoffwechsels an das Fasten mit einem veränderten Metabolismus der Schilddrüsenhormone einhergeht (49, 52, 64). Während sich bei diesen Autoren der Thyroxin-Gehalt im Serum beim Fasten als nahezu konstant erwies, fiel das sehr viel stärker lipolytisch wirksame Trijodthyronin signifikant ab. In dieser Arbeit sollte nun versucht werden, Licht auf die Frage zu werfen, ob hierbei eine Verstellung des Regelkreises Hypothalamus-Hypophyse-

Schilddrüse oder eine Veränderung im Metabolismus des Thyroxins mit einer erhöhten Bildung des wenig stoffwechselwirksamen Hormons 3,3',5'-Trijodthyronin (reverses T_3 , rT_3) eine Rolle spielt.

Die Schilddrüsenhormone und das Cortisol liegen im Blut zum großen Teil in proteingebundener Form vor, so die Schilddrüsenhormone an das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), an Thyroxin-bindendes Präalbumin (TBPA) und an Albumin (TBA) und das Cortisol an das Corticosteroid-bindende Globulin (CBG) und an Albumin. Der parallele Anstieg von TBG und Schilddrüsenhormonen im Serum ist bekannt, z.B. bei einer Erhöhung des Östrogenspiegels wie in der Gravidität oder unter der Einnahme von oralen Antiovalantien(41). Auf der Suche nach einer Erklärung für den Trijodthyronin- (T_3)-Abfall beim Fasten sollte hier untersucht werden, ob während der Nulldiät Veränderungen der Serumspiegel von Schilddrüsenhormonen und Cortisol mit einem Anstieg oder Abfall der Transportproteine TBG und CBG parallel gehen, oder ob sich durch gegensinniges Verhalten die freien Fraktionen dieser Hormone erhöhen oder absinken.

Um einen Anhaltspunkt für die Frage zu haben, inwieweit der beobachtete Abfall dieser Transportproteine mit einer reduzierten Protein-Syntheseleistung der Leber einhergehen könnte, wurden gleichzeitig die auch in der Leber produzierten Serumproteine Transferrin, α_2 -Haptoglobin und Komplement C'3 bestimmt (22).

Von dem Abbau körpereigener Substanzen dürfte auch das Skelett betroffen sein. Ohne Calciumzufuhr bleibt der Calciumspiegel im Serum konstant, obwohl über Wochen be-

trächtliche Mengen Calcium ausgeschieden werden (14,27). Ein wichtiger Faktor zur Calcium-Homöostase ist das Parathormon (PTH), weshalb dieses Hormon während der Nulldiät bestimmt wurde.

Schließlich sollte das "Streßhormon" Prolactin, dessen Stoffwechselwirkungen noch unvollständig bekannt sind (45), bei unseren fastenden adipösen Patienten untersucht werden.

In der Aufbauphase im Anschluß an die Nulldiät sollte untersucht werden, wie sich der Stoffwechsel nach der Nulldiät auf die erneute restringierte Kalorienzufuhr einstellt bzw. normalisiert. Zu diesem Thema liegen nur wenige Arbeiten vor (62).

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Die Studie wurde an 18 Fettsüchtigen vorgenommen (Tab. 1), 9 Frauen und 9 Männern, die sich der Nulldiät in stationärer Behandlung unterzogen. In einer ambulanten Voruntersuchung war eine hormonelle Beteiligung an der Genese der Adipositas unserer Patienten ausgeschlossen worden. Es wurde darauf geachtet, daß die Patienten vor Beginn der Nulldiät nicht mit Corticosteroiden oder Schilddrüsenhormonen behandelt worden waren, da diese Behandlungen zu einer Suppression der endogenen Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und thyreotropem Hormon (TSH) geführt hätten. Orale Antioovulantien erhöhen die Serumspiegel des TBG und des CBG und damit der Schilddrüsenhormone bzw. des Cortisols. Deshalb wurden in diese Studie nur Frauen aufgenommen, die mindestens einen Monat vor Beginn der Nulldiät keine oralen Kontrazeptiva eingenommen hatten. Bei einigen Patienten, auch jüngeren, wurden Erkrankungen festgestellt, für die Adipositas als Risikofaktor gilt: Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Hypertonie und Herzinsuffizienz.

Das Alter der Männer lag zwischen 15 und 39 Jahren, das der Frauen zwischen 16 und 46 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 27 Jahre. Das Gewicht

der Frauen betrug $168,5 \pm 20,5$ % ($\bar{x} \pm s$), das der Männer $166,4 \pm 28,2$ % vom Idealgewicht (wissenschaftliche Tabellen der Firma GEIGY). Die durchschnittliche Fastendauer betrug $31,3 \pm 9,0$ Tage, wobei Frauen im Mittel 454 ± 96 g und die Männer 547 ± 137 g pro Tag abnahmen. Diese Werte stimmen mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen überein (15) und geben einen Hinweis darauf, daß sich die Patienten der Fastenkur konsequent unterzogen. In der ersten Woche war ein wesentlich stärkerer Gewichtsverlust als in der folgenden Zeit zu beobachten, bekanntlich bedingt durch eine verstärkte Natriurese mit Wasserverlust (5, 14, 15).

Tab. 1: Einzelangaben zu Geschlecht, Gewicht, Fastendauer und durchschnittlicher Gewichtsabnahme bei 18 adipösen Patienten

Patient	Nr.	Geschl.	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Idealge- wicht %	Gewicht nach O-Diät kg	Fasten- dauer Tage	Abnahme g/Tag
M.S.	1	w	16	167	73,4	130	64,0	18	522
T.M.	2	w	20	174	119,0	190	99,0	34	588
P.A.	3	w	17	163	82,3	163	72,0	38	271
K.J.	4	w	16	162	88,2	163	75,8	25	496
R.B.	5	m	19	181	108,0	150	90,5	36	528
H.M.	6	w	36	160	100,2	189	83,2	35	486
H.H.	7	m	25	175	106,8	159	96,1	28	364
D.M.	8	m	23	176	140,0	206	117,0	47	491
W.J.	9	w	40	165	108,0	193	89,3	39	479
E.F.	10	m	38	172	135,0	207	99,4	50	712
S.R.	11	w	46	154	78,3	156	66,2	36	333
S.H.	12	m	31	177	136,0	197	120,0	26	615
B.B.	13	w	18	168	91,4	157	75,5	34	467
B.E.	14	m	35	180	104,9	146	98,0	10	700
K.W.	15	m	20	179	99,1	142	83,6	24	642
W.L.	16	m	15	164	86,0	145	78,3	24	321
S.T.	17	m	39	180	105,0	146	90,5	27	537
K.A.	18	w	41	152	85,0	176	70,0	34	441

In den ersten fünf Tagen der Aufbauphase war in der Regel trotz niederkalorischer Mischkost (800 cal) eine Gewichtszunahme um 1-2 kg zu verzeichnen, was auf eine vermehrte Retention von Natrium und Wasser in den ersten Tagen nach dem Fasten zurückzuführen ist. Zur Verminderung von Komplikationen während des Fastens wurde wöchentlich Kalium (Gefahr der Hypokaliämie), Natrium und Harnsäure im Serum bestimmt und ein EKG angefertigt, alle zwei Wochen wurden die Transaminasen bestimmt (1, 33). Zur Kontrolle der Einhaltung der Nulldiät wurde zweimal wöchentlich eine semiquantitative Untersuchung des Urins auf Aceton durchgeführt. Da die beim Fasten vermehrten Ketonsäuren (14, 33) kompetitiv die Harnsäureausscheidung der Nieren hemmen, wurde beim Anstieg des Harnsäurespiegels über 12 mg/100 ml zur Hemmung der Harnsäureproduktion Allopurinol gegeben, bei Patienten mit vorbestehender Hyperurikämie während der gesamten Dauer des stationären Aufenthaltes. Eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Allopurinol muß nicht angenommen werden (57), da nach unveröffentlichten Ergebnissen (E.Scheiffele et al., Berlin, persönliche Mitteilung) die Behandlung mit 300 mg Allopurinol pro Tag nicht zu einem Abfall der TSH-Spiegel, sondern im Mittel zu einem gerade signifikanten Anstieg um $0,40 \mu\text{E/ml}$ ($p < 0,05$) nach 9 Tagen geführt hatte.

Trotz des extremen Anstiegs der Ketonsäuren im Blut beim Fasten bleibt bei uneingeschränkter Nierenfunktion der

Säure-Basen-Haushalt voll kompensiert (64); unsere Patienten waren deshalb angewiesen, täglich mindestens zwei Liter kalorienfreier Flüssigkeit zu trinken. Ferner erhielten die Patienten ein Polyvitaminpräparat und bei Bedarf eine Kalium-Substitution.

Gelegentliches Unwohlsein und Magenbeschwerden besserten sich nach Gabe von Antacida; darüber hinaus wurde die Nulldiät von den Patienten gut toleriert. Zweibis dreimal pro Woche nahmen die Patienten an einer halbstündigen "Adipositasgymnastik" teil.

Die Blutabnahmen zur Bestimmung der Schilddrüsenhormone T_3 , T_3 , rT_3 , der nichtveresterten Fettsäuren (NFS), des Cortisols und Parathormons sowie der Serumproteine (TBG, CBG, α_2 -Haptoglobin, Transferrin, Komplement C'3) erfolgte am Tag vor Beginn der Nulldiät (Tag 0), am 2., 5., ca. 14. Tag und danach wöchentlich einmal. In der Aufbauphase wurde am 1., 2., 3. und 5. Tag sowie bei der ambulanten Nachuntersuchung 1-2 Wochen später nochmals Blut abgenommen. Ein Stimulationstest mit Thyreotropin-Releasing Hormon (200 μ g TRH i.v.) zur Stimulation der TSH-Sekretion der Hypophyse wurde nach Abnahme der Basalwerte am Tag 0, am 14. Tag und bei der ambulanten Nachuntersuchung durchgeführt. Wachstumshormon (hGH), Prolactin, Insulin und der Blutzucker wurden am Tag 0, 14. Tag des Fastens, am 1. und 5. Tag der Aufbauphase bestimmt.

Um die Urin-Ausscheidung von Jod, T_3 , T_4 und freiem Cortisol zu messen, wurde zu den Terminen der Blutentnahme jeweils der 24-Stunden-Urin gesammelt. Serum- und Urinproben wurden bei -20°C eingefroren. Die Urinproben sollen in einer späteren Serie bestimmt werden.

2.2. Bestimmungsmethoden

2.2.1. Bestimmung der nichtveresterten Fettsäuren (NFS)

Die NFS werden nach der kolorimetrischen Methode nach DUNCOMBE (13, 18) bestimmt. Die Fettsäuren im Serum werden mit $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ -Triäthanolamin in Kupferseifen übergeführt. Während einer halbstündigen Durchmischung mit einem dreidimensionalen Schüttler werden die Kupferseifen mit Chloroform aus der wässrigen Phase extrahiert, die nach Zentrifugation für 15 Minuten bei 5000 U/min. zusammen mit einem ausgefällten Eiweißring abgesaugt werden. Mit Natriumdiäthylamin-dithiocarbamat werden die Seifen anschließend in einen gelben Kupferkomplex übergeführt und bei 436 nm im Photometer gegen den Leerwert gemessen. Die untersuchte Konzentration läßt sich dann durch den Vergleich mit einer bekannten Standardkonzentration nach einer Formel berechnen:

$$\text{Extinktion}_{\text{Probe}} \times \frac{\mu\text{val/l}_{\text{Standard}}}{\text{Extinktion}_{\text{Standard}}} = \text{Konz.NFS } \mu\text{val/l}$$

2.2.2. Bestimmung des Gesamttrijodthyronins

Das Gesamttrijodthyronin (T_3 -RIA) wird radioimmunologisch gemessen (38, 39, 40). Auf Sephadex-Säulen wird in alkalischem Milieu T_3 quantitativ aus dem Serum extrahiert. Die Serumproteine werden vor dem T_3 -Peak eluiert. Nach Umpuffern wird der T_3 -Peak über Nacht bei Zimmertemperatur mit dem T_3 -Antikörper inkubiert. Die Trennung von gebundener und freier Fraktion erfolgt ebenfalls wieder durch einen säulenchromatographischen Schritt. In dem ausgewaschenen gebundenen Anteil wird anschließend die Radioaktivität gezählt und durch Vergleich mit einer Standard-eichkurve der Serumspiegel an Trijodthyronin ermittelt. Der Normalbereich liegt zwischen 80 und 150 ng/100 ml (116 ± 18 ng/100 ml; $\bar{x} \pm 2s$).

2.2.3. Bestimmung des Gesamtthyroxins

Das Gesamtthyroxin (T_4) wird nach dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse bestimmt (38, 39, 40). Hierbei wird das T_4 mit dem T_4 -Tracer quantitativ in einer simultanen Säulenchromatographie aus dem Inkubationsansatz extrahiert; nach Auswaschen der Serumproteine und der T_4 -Tracerverunreinigungen wird mit einer Lösung von thyroxinbindendem Globulin die gebundene Fraktion eluiert, gesammelt und ihre Radioaktivität im Eluat gemessen. Mit Hilfe einer Eichkurve kann man auf die Serumkonzentration des Gesamtthyroxins schließen. Der Normalbereich liegt zwischen 4,5 und 10,0 $\mu\text{g}/100$ ml ($6,7 \pm 1,3$).

2.2.4. Der T_3 -in vitro-Test

Mit dem T_3 -in vitro-Test (T_3U) wird nicht der absolute T_3 -Gehalt des Serums gemessen, sondern nach Inkubation einer Serumprobe mit radioaktivem T_3 die Verteilung des T_3 -Tracers zwischen Serumproteinen und Adsorbentien, z.B. Dextrangel (38, 39, 40). Der prozentuale Anteil des an Dextrangel adsorbierten sogenannten freien T_3 - ^{125}Jod hängt ab von der Serumkonzentration der Schilddrüsenhormon-bindenden Proteine (besonders des TBG) und ist proportional dem endogenen Schilddrüsenhormongehalt (besonders dem T_4).

Nach dem Prinzip der simultanen Säulenchromatographie wird das Inkubationsgemisch aus Serumprobe und T_3 -Tracer auf die Säulen aufgetragen. Zunächst werden die Serumproteine, dann das an Dextrangel gebundene T_3 - ^{125}Jod (sog. freies T_3 - ^{125}Jod) eluiert und gesammelt. Die gemessene Radioaktivität der Proben wird als Prozentsatz der eingesetzten Gesamtaktivität angegeben (Normalbereich 32 bis 42 %).

Die Multiplikation des Gesamtthyroxinspiegels mit dem Ergebnis des T_3 -in vitro-Tests ($T_4 \times T_3U$) ergibt den sogenannten Index der freien Schilddrüsenhormone (FT_4 -Index).

2.2.5. Bestimmung des thyreotropen
 Hormons (TSH)

Das TSH wird mit der von ODELL (51) angegebenen, von ERHARD modifizierten Doppelantikörpermethode (20,21) radioimmunologisch bestimmt. Das Prinzip der Doppelantikörpermethode beruht darauf, daß die Trennung der Antikörper-gebundenen von der freien Hormonfraktion durch einen zweiten präzipitierenden Antikörper gegen den Komplex und ersten Antikörper vorgenommen wird. Zunächst wird die Serumprobe für zwei Tage mit dem TSH-Antikörper vorinkubiert; daran schließt sich eine dreitägige Inkubation mit TSH-Tracer an. Nach Zusetzen des zweiten Antikörpers erfolgt die Trennung von Antikörper-gebundener und freier Hormonfraktion durch Filtration. Die Radioaktivität im Präzipitat wird gemessen. Anhand einer Eichkurve kann der TSH-Gehalt der unbekannten Serumprobe ermittelt werden (Normalbereich: Das basale TSH kann unter der Nachweisgrenze der Methode liegen und bis max. $3,8 \mu\text{E/ml}$ ($1,7 \pm 0,8 \mu\text{E/ml}$). TSH-Anstieg 30 min. nach i.v.-Injektion von $200 \mu\text{g}$ TRH: $2,7$ bis $23,6 \mu\text{E/ml}$; ($9,3 \pm 5,1$)).

2.2.6. Bestimmung des Wachstumshormons (hGH)

Nach der von UTIGER (63) angegebenen radioimmunologischen Methode wird das Wachstumshormon bestimmt (67). Nach einer dreißigstündigen Vorinkubation des Serums mit dem ersten Antikörper (Ziege) wird für 16 Stunden mit Wachstumshormon-Tracer inkubiert ($^{125}\text{J-hGH}$), anschließend erfolgt die Inkubation für sechs Stunden

mit dem zweiten Antikörper vom Kaninchen. Alle Inkubationen werden bei Zimmertemperatur vorgenommen. Die Trennung des Präzipitats vom freien Hormon erfolgt durch Filtration über Zelluloseacetatfilter, anschließend wird die Aktivität im Präzipitat gezählt. Anhand einer Standarddeichkurve werden die Serumkonzentrationen des Wachstumshormons errechnet (Normalbereich: untere Nachweisgrenze der Methode bis 4,5 ng/ml (67)).

2.2.7. Bestimmung des Prolactins

Nach dem von FORSYTH entwickelten Prinzip wird das Prolactin bestimmt (24, 67). In einem Ansatz aus Phosphatpuffer, EDTA, NaCl und Rinderalbumin wird das Patientenserum für drei Tage mit dem ersten Antikörper vom Kaninchen inkubiert, anschließend für zwei Tage mit radioaktiv markiertem Tracer (^{125}J -Prolactin). Die Vorinkubation, die Inkubation mit Tracer und die Inkubation mit dem zweiten Antikörper vom Esel am sechsten Tag der Bestimmung werden jeweils bei 4°C vorgenommen. Nach Abtrennung der gebundenen von der freien Fraktion durch Zentrifugation wird die Aktivität im Präzipitat gezählt. Durch Vergleich mit einer Standardkurve, die mit einem kalibrierten Schwangeren-Mischserum aufgestellt wird, läßt sich die Prolactinkonzentration im Patientenserum bestimmen (Normalbereich zwischen 100 und 500 $\mu\text{E/ml}$ für Frauen, zwischen 60 und 400 $\mu\text{E/ml}$ für Männer).

2.2.8. Bestimmung des Insulins

Die Bestimmung des immunoreaktiven Insulins erfolgt nach einer von HALES und RANDLE modifizierten Isotopenverdünnungsmethode (31). Im ersten Schritt werden die Serumprobe und der radioaktiv markierte Tracer mit einer ersten Antikörperlösung vom Meer-schweinchen inkubiert, anschließend wird ein präzi-pitierender Kaninchenantikörper gegen den ersten Antigen-Antikörperkomplex zur Trennung der Antikörper-gebundenen von der freien Hormonfraktion zugegeben. Die Aktivität im Präzipitat wird gemessen. Die Serum-Insulin-Werte werden durch Vergleich mit einer Standar-deichkurve gewonnen.

2.2.9. Bestimmung des Cortisols

Mit den von MÜLLER et.al. (39,50) angegebenen Methoden läßt sich das Cortisol im Serum radioimmunologisch be-stimmen. Auf Sephadexsäulen wird das Cortisol quanti-tativ extrahiert und anschließend mit einer Cortisol-Antikörperlösung eluiert. Der Antikörper-gebundene Anteil des markierten Cortisols wird zur Messung der Radioaktivität gesammelt. Aus einer Standar-deichkurve läßt sich der Gehalt der Serumproben an Cortisol ab-lesen (Normalbereich zwischen 4,5 und 20,0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$).

2.2.10. Bestimmung des Parathormons

Das Parathormon wurde nach der von WOOD und Mitarbeitern (70) in dieser Klinik entwickelten Methode bestimmt.

2.2.11. Bestimmung des reversen Trijodthyromins
 (rT₃)

Das rT₃ wurde freundlicherweise von Dr. MEINHOLD, Klinikum Steglitz, Berlin, radioimmunologisch bestimmt, wofür ich zu besonderem Dank verpflichtet bin (47).

2.2.12. Bestimmung des Thyroxin-bindenden
 Globulins (TBG)

Die TBG-Bestimmung wird radioimmunologisch durchgeführt (41). Die verdünnte Serumprobe wird über Nacht mit TBG-Tracer und TBG-Antikörperlösung inkubiert, danach Rinder- γ -Globulin zugesetzt und mit Polyäthylenglykol die antikörpergebundene Fraktion gefällt. Nach Auftrennung von gebundener und freier Fraktion erfolgt die Messung der Radioaktivität im Präzipitat. Über eine Standarddeichkurve läßt sich der TBG-Gehalt des Patientenserums ermitteln. Der Normalbereich liegt zwischen 1,5 und 3,1 mg%, wobei eine Altersabhängigkeit zu berücksichtigen ist (41).

2.2.13. Bestimmung des Cortisol-bindenden
 Globulins (CBG)

Bei der radioimmunologischen Bestimmung des CBG (4) wird die 1:100 verdünnte Serumprobe über Nacht mit CBG-Tracer und CBG-Antikörper vom Kaninchen inkubiert, mit Polyäthylenglykol wird anschließend das Antikörper-gebundene vom freien CBG getrennt und die Radioaktivität im Präzipitat gemessen. Über eine Standardeichkurve läßt sich auf den CBG-Spiegel im Patientenserum schließen (Normalbereich zwischen 2,4 und 4,4 mg/100 ml).

2.2.14. Bestimmung der Serumproteine
 Transferrin, α_2 -Haptoglobin und
 Komplement C'3

Transferrin, α_2 -Haptoglobin und Komplement C'3 wurden für uns freundlicherweise von Dr. FATEH-MOGHADAM im Klinikum Großhadern bestimmt. Die Messung dieser Serumproteine erfolgte nach der Methode von MANCINI, einer einfachen radialen Immunodiffusion (44). Auf handelsüblichen Partigen- bzw. Tripartigenplatten diffundieren die Antigenmoleküle radial von einem runden Startloch aus in eine mit homologem spezifischen Antiserum vermischte Agarergelschicht. Dabei bilden sich konzentrisch wachsende Präzipitationszylinder, deren äußere Begrenzung durch gut sichtbare Präzipitationsringe dargestellt werden. Die Wanderung des

Präzipitationsringes sistiert beim Erreichen eines stabilen Gleichgewichts, wenn das gesamte diffundierende Antigen gebunden ist. Das Präzipitat wird unter einem modifizierten Meßmikroskop ausgemessen. Unter Berücksichtigung einer Standardkonzentration läßt sich die gesuchte Serumkonzentration errechnen.

2.3. Statistische Auswertung

Die gebräuchlichen statistischen Tests, wie der t-Test, eignen sich nicht, den Verlauf eines Parameters mit mehr als zwei aufeinanderfolgenden Wertegruppen zu untersuchen, da diese dann nicht mehr von einander unabhängig sind. Die geeignete Methode ist die Berechnung der Regression gegen die Zeit. Aus dem Verlauf der Funktion ergibt sich der Korrelationskoeffizient r , anhand dessen man unter Berücksichtigung der Anzahl der Einzelwerte N diese Funktion auf Signifikanz und Linearität prüfen kann.

Diese Methoden wurden zunächst für die zu untersuchenden Parameter über die Gesamtdauer der Fasten- und Aufbauphase angewandt. Um Veränderungen zu Beginn der beiden Phasen genauer erfassen zu können, wurden beide Phasen jeweils in zwei Perioden unterteilt, und zwar die Fastenphase vom ersten bis fünfzehnten und vom fünfzehnten bis zum fünfzigsten Tag, die Aufbauphase vom ersten bis sechsten und vom sechsten bis zum dreißigsten Tag. Die einzelnen Teilperioden wurden ebenfalls nach der oben angegebenen statistischen Methode untersucht.

Der t-Test wurde angewandt beim Vergleich der Ausgangswerte vor Fastenbeginn mit einem Normalkollektiv und bei den Parametern, bei denen zwei von einander unabhängige Wertegruppen zu untersuchen waren (Wachstumshormon, Prolactin, TSH, Insulin, Blutzucker).

3. Ergebnisse

3.1. Triiodthyronin (T_3 -RIA)

Der Ausgangswert des T_3 zu Beginn des Fastens lag mit 141 ± 21 ng/100 ml zwar noch im Normalbereich (80 bis 150 ng/100 ml), jedoch signifikant über dem Mittelwert normalgewichtiger Kontrollpersonen von 116 ± 18 ng/100 ml ($p < 0,001$).

Trägt man die T_3 -Einzelwerte gegen die Zeit auf, so zeigt sich, daß die T_3 -Spiegel in den ersten zwei Fastenwochen steiler abfallen; danach ändern sie sich nur noch unwesentlich (Abb. 2). Eine statistische Untersuchung, die die gesamte Fastenperiode zusammenfaßt, würde dieser Kinetik der T_3 -Spiegel in den ersten beiden Fastenwochen nicht gerecht (Abb. 1). Deshalb wurde eine Unterteilung der Gesamtfastendauer in zwei Perioden vorgenommen, die erste vom Beginn bis zum 15. Tag, die zweite vom 15. bis 50.Tag. Für diese beiden Perioden wurde die Regression gegen die Zeit getrennt berechnet. Dabei zeigt sich, daß in der ersten Fastenperiode der Abfall der gesamten T_3 -Spiegel linear und signifikant ist ($r = -0,6379$, $p < 0,001$), im zweiten Abschnitt findet sich dagegen ein signifikanter und linearer Anstieg der T_3 -Spiegel ($r = +0,3781$, $p < 0,01$).

In analoger Weise wurde die Aufbauphase in die erste Periode vom 1. bis zum 6. Tag und die zweite Periode vom 6. bis 30. Tag unterteilt. Über die gesamte Aufbauphase gesehen steigt der T_3 -Spiegel signifikant, jedoch

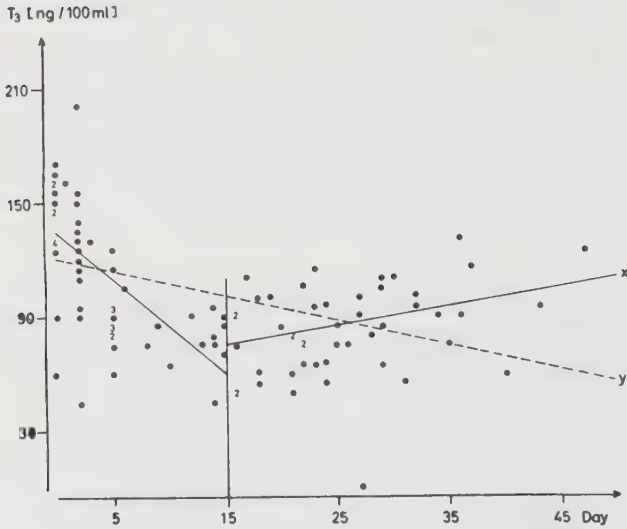


Abb. 1: Trijodthyroninspiegel (Ordinate)
gegen die Fastendauer in Tagen (Abszisse)
- gestrichelt ist die Regressionsgerade
über die gesamte Fastendauer
- durchgezogen sind die Regressionsgeraden,
die sich bei Unterteilung der Fastenperiode
in eine erste Phase bis zum 15.Tag und in
eine zweite Phase bis maximal zum 50.Tag er-
geben

nicht linear an ($r = +0,5643$, $p < 0,001$). Für den ersten Abschnitt der Aufbauphase ergibt sich ein linearer, signifikanter Anstieg ($r = +0,2579$, $p < 0,05$), für den zweiten Abschnitt ist der Anstieg nicht linear, aber signifikant ($r = +0,4138$, $p < 0,05$).

3.2. Gesamtthyroxin (T_4)

Der initiale Mittelwert der Gesamt- T_4 -Spiegel der adipösen Patienten lag mit $8,3 \pm 2,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ noch im Normalbereich, im Mittel jedoch signifikant über dem Mittelwert gesunder Normalgewichtiger ($6,7 \pm 1,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, $p < 0,01$). Wie aus Tab. 2 hervorgeht und aus den Abb. 3 und 4 ersichtlich ist, konnten im Verlauf der Nulldiät und der Aufbauphase Veränderungen der T_4 -Spiegel statistisch nicht gesichert werden.

3.3. T_3 -in-vitro-Test (T_3U)

Das sog. freie $^{125}\text{J}-T_3$ lag zu Beginn des Fastens mit $31,3 \pm 4,6 \%$ an der unteren Grenze des Normalbereichs (32 bis 42 %) und im Mittel signifikant niedriger als bei gesunden Normalgewichtigen ($p < 0,001$).

Auch beim sog. freien $^{125}\text{J}-T_3$ erwies sich die Unterteilung der Fastenphase in zwei Perioden als sinnvoll (Abb. 3). Bis etwa zum 22. Tag des Fastens stieg das sog. freie $^{125}\text{J}-T_3$ signifikant und linear ($r = 0,4202$, $p < 0,01$). Danach ist ein linearer Abfall zu verzeichnen ($r = -0,2766$, $p < 0,1$), der sich signifikant und linear in der Aufbauphase fortsetzt ($r = -0,3021$, $p < 0,01$).

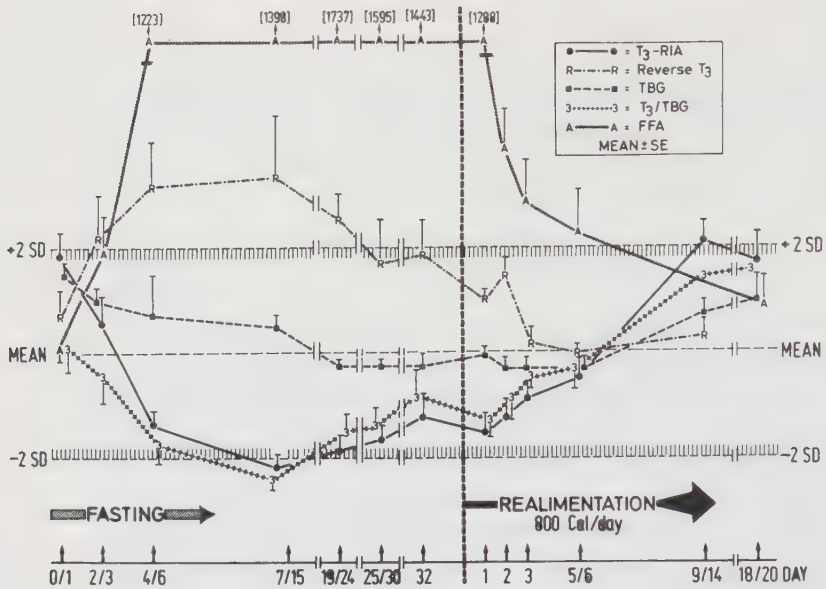


Abb. 2: Veränderungen von Trijodthyronin, reversem T_3 , Thyroxin-bindendem Globulin, T_3 /TBG-Quotienten und freien Fettsäuren vor, während und nach totalem Fasten

- Die normalen Mittelwerte und die zweifache Standardabweichung für alle gemessenen Parameter sind rechnerisch übereinander projiziert:

T_3 -RIA: 116 ± 36 ng/100 ml, rT_3 : $0,207 \pm 0,184$ ng/ml, TBG: $2,0 \pm 0,8$ mg/100 ml, T_3 /TBG: 58 ± 36 , freie Fettsäuren: 480 ± 250 μ Val/l

3.4. Reverses T_3 (rT_3)

Die Bestimmung des rT_3 wurde in den Seren von fünf Patienten vorgenommen. Die Konzentrationen dieses Hormonmetaboliten lagen initial mit $0,22 \pm 0,06$ ng/ml im Normalbereich (0,04 bis 0,41 ng/ml). Ein signifikanter Anstieg ließ sich für den ersten Abschnitt der Fastenperiode ($r = +0,5683$, $p < 0,05$), ein Abfall für die ersten sechs Tage der Aufbauperiode ($r = -0,5955$, $p < 0,01$) statistisch sichern (Tab. 2, Abb. 2).

3.5. Thyroxin-bindendes Globulin (TBG)

Mit einem Mittelwert von $2,6 \pm 0,5$ mg/100 ml (Abb. 3 und 4) liegt das TBG bei den adipösen Patienten im Normalbereich eines schilddrüsengesunden Kontrollkollektivs mittleren Alters von $2,0 \pm 0,4$ ng/100 ml. Der Mittelwert lag jedoch im Vergleich zu dem Mittelwert gesunder Normalgewichtiger signifikant höher ($p < 0,0001$).

Im ersten Abschnitt des Fastens sank der TBG signifikant und linear ab ($r = -0,3957$, $p < 0,01$, Tab. 2), danach blieb es unverändert im weiteren Verlauf der Fastenperiode.

Bei erneuter Kalorienzufuhr nach der Nulldiät stieg das TBG signifikant wieder an ($r = +0,4516$, $p < 0,001$).

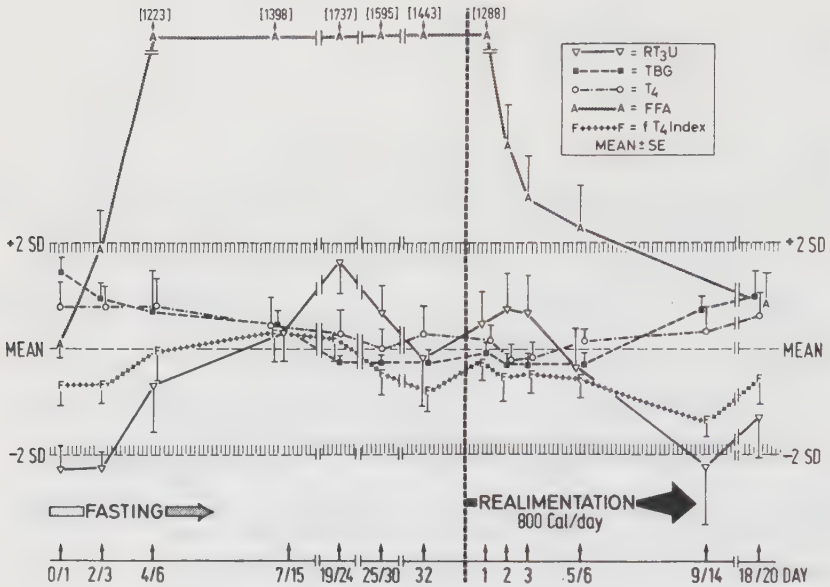


Abb. 3: T_3 -in vitro-Test, Thyroxin-bindendes Globulin, Thyroxin, freie Fettsäuren, Index des freien Schilddrüsenhormons vor und während des totalen Fastens und in der Wiederaufbauphase bei adipösen Patienten

- Die normalen Mittelwerte und zweifache Standardabweichungen wurden rechnerisch übereinanderprojiziert.

T_3 -in vitro-Test: $32-42\%$, TBG: $2,0 \pm 0,8$ mg/100ml,

T_4 : $6,7 \pm 2,6$ μ g/100 ml, freie Fettsäuren:

480 ± 250 μ Val/l, f T_4 -Index: $2,9 \pm 0,9$

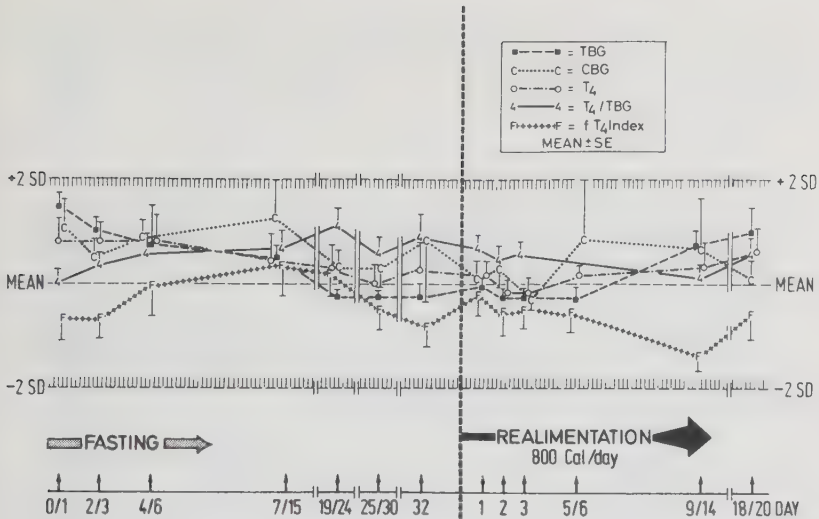


Abb. 4: Thyroxin bindendes Globulin, Corticosteroid-bindendes Globulin, Thyroxin, T_4 /TBG-Quotient und fT_4 -Index vor und während des totalen Fastens und in der Wiederaufbauphase bei adipösen Patienten

- Die normalen Mittelwerte mit zweifacher Standardabweichung wurden rechnerisch übereinanderprojiziert: TBG: $2,0 \pm 0,8$ ng/100 ml, CBG: $3,4 \pm 1,0$ mg/100 ml, T_4 /TBG: $3,17 \pm 1,76$, fT_4 -Index: $2,9 \pm 0,9$

Tabelle 2:

Signifikanz und Linearität der Veränderungen
während der Nulldiät und Aufbauphase

r ist der Korrelationskoeffizient, + linear, - nicht linear

	Fasten Gesamtzeit			Fasten geteilt, 0.-15.Tag			Fasten geteilt, 15.-50.Tag		
	r	p	linear	r	p	linear	r	p	linear
T ₃ -RIA	-0,4522	0,001	-	-0,6379	0,001	+	0,3781	0,01	+
T ₄	-0,1429	n.s.	-	-0,0268	n.s.	-	0,1502	n.s.	-
RT ₃ U	0,3706	0,001	-	0,4202	0,01	+	-0,2766	0,1	+
rT ₃	-0,0940	n.s.	-	0,5683	0,05	-	-0,3461	n.s.	-
TBG	-0,5903	0,001	+	-0,3957	0,01	+	0,0185	n.s.	-
NFS	0,5289	0,001	-	0,6933	0,001	+	-0,1940	n.s.	-
T ₄ /TBG	0,2567	0,01	+	0,2053	n.s.	-	0,1096	n.s.	-
T ₃ /TBG	-0,1496	n.s.	-	-0,4904	0,001	+	0,3429	0,05	+
fT ₄ -Ind.	0,1364	n.s.	-	0,2346	n.s.	-	-0,0044	n.s.	-
CBG	-0,1775	n.s.	-	0,0534	n.s.	-	-0,2404	0,1	-
Cortisol	-0,0877	n.s.	-	-0,0269	n.s.	-	-0,0862	n.s.	-
Cort./CBG	-0,0057	n.s.	-	-0,0326	n.s.	-	0,0090	n.s.	-
Parath.	-0,0680	n.s.	-	0,2406	n.s.	-	0,0079	n.s.	-
Transf.	-0,6270	0,001	+	-0,3588	0,01	+	-0,3803	0,01	+
α_2 -Hapt.	-0,2904	0,01	-	-0,3341	0,05	+	0,3375	0,05	+
Kompl.	-0,3489	0,001	-	-0,4921	0,001	-	0,1119	n.s.	-

Tabelle 2: Fortsetzung

	Aufbau Gesamtzeit		Aufbau geteilt, 1.-6.Tag		Aufbau geteilt, 6.-30.Tag	
	r	p	linear	r	p	linear
T ₃ -RIA	0,5643	0,001	-	0,2579	0,05	+
T ₄	0,1565	n.s.	-	0,0423	n.s.	-
RT ₃ U	-0,3021	0,01	+	-0,1374	n.s.	-
rT ₃	-0,2426	n.s.	-	-0,5955	0,01	-
TBG	0,4516	0,001	-	-0,0410	n.s.	-
NFS	-0,3174	0,01	-	-0,3550	0,01	+
T ₄ /TBG	0,0381	n.s.	-	0,0928	n.s.	-
T ₃ /TBG	0,3860	0,001	-	0,2264	0,1	-
fT ₄ -Ind.	-0,0138	n.s.	-	-0,0068	n.s.	-
CBG	0,0100	n.s.	-	0,1484	n.s.	-
Cortisol	-0,2450	0,05	-	-0,0859	n.s.	-
Cort./CBG	-0,2618	0,05	-	-0,0923	n.s.	-
Parath.	-0,0594	n.s.	-	-0,0320	n.s.	-
Transf.	0,3655	0,001	+	0,0752	n.s.	-
α ₂ -Hapt.	0,3162	0,01	+	0,0810	n.s.	-
Kompl.	0,1978	0,1	+	0,0755	n.s.	-
						0,1203

3.6. T_4 /TBG-Quotient

Mit einem Mittelwert von $3,2 \pm 0,94$ war der T_4 /TBG-Quotient zu Beginn der Fastenperiode identisch mit dem Mittelwert gesunder Normalgewichtiger ($3,17 \pm 0,88$). Über die Gesamtdauer des Fastens ließ sich eine signifikante und lineare Zunahme des T_4 /TBG-Quotienten zeigen ($r = +0,2567$, $p < 0,01$, Tab. 2, Abb.4).

3.7. T_3 /TBG-Quotient

Bei der Einteilung der Fastendauer in die beiden oben bezeichneten Abschnitte wurden folgende signifikanten linearen Veränderungen des T_3 /TBG-Quotienten sichtbar: Zunächst findet sich ein Abfall bis zum 15. Tag ($r = -0,4904$, $p < 0,001$), danach ein Wiederanstieg ($r = +0,3429$, $p < 0,05$).

Nach Beendigung des Fastens steigt der Quotient signifikant an ($r = +0,3860$, $p < 0,001$). Dieser Wiederanstieg über die gesamte Aufbauphase ist nicht linear
(Tab.2, Abb.2).

3.8. fT_4 -Index

Initial war der Index der freien Schilddrüsenhormone bei den nicht fastenden Adipösen mit $2,56 \pm 0,66$ signifikant niedriger als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen. Er stieg während der ersten 15 Fastentage nicht signifikant auf $3,04 \pm 0,91$ an. Während der Weiterbeobachtung blieb er unverändert (Tab. 2, Abb. 3 und 4).

3.9. TRH-Stimulationstest

Die basalen TSH-Spiegel und der TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation vor Beginn der Fastenkur, am 14.Tag nach Beginn des Fastens und ca. 14 Tage nach Wiederaufbauernährung sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

	Zeitpunkt d.Untersuchung		TSH (μ E/ml)	N
Fasten	Tag 0:	0'	$1,3 \pm 0,7$	16
		30'	$6,8 \pm 3,9$	16
	Tag 14:	0'	$1,4 \pm 0,5$	17
		30'	$5,6 \pm 2,1$	17
Aufbau ca.Tag 14:		0'	$1,4 \pm 0,5$	17
		30'	$9,1 \pm 4,7$	17

Die Basalwerte des TSH zeigen während des Fastens keine statistisch signifikanten Änderungen und liegen im Normalbereich (0 bis $3,8 \mu$ E/ml), jedoch waren die basalen TSH-Spiegel zu Beginn der Nulldiät rechnerisch schwach signifikant niedriger als beim Kontrollkollektiv Normalgewichtiger ($p < 0,025$). Der TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation war initial mit einem Mittelwert von $6,8 \pm 3,9$ ebenfalls normal, aber signifikant niedriger als der Mittelwert normalgewichtiger Kontrollpersonen ($9,3 \pm 5,1 \mu$ E/ml, $p < 0,025$).

14 Tage nach Einhaltung einer kalorienarmen Wiederaufbaudiät war der TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation mit $9,1 \pm 4,7 \mu$ E/ml signifikant ($p < 0,005$) höher als während des Fastens.

3.10. Nichtveresterte Fettsäuren (NFS)

Die nichtveresterten Fettsäuren im Serum stiegen während der ersten beiden Wochen des totalen Fastens erwarteterweise signifikant und linear an ($r = +0,6933$, $p < 0,001$, Tab. 2, Abb. 2 und 3). In der zweiten Periode des totalen Fastens kam es zu keinem weiteren Fettsäureanstieg. In den ersten sechs Tagen der Wiederaufbauphase war der Abfall der NFS ebenfalls linear und signifikant ($r = -0,3550$, $p < 0,01$).

3.11. Cortisol-bindendes Globulin (CBG)

Der mittlere CBG-Spiegel der Adipösen lag in der oberen Hälfte des Normalbereichs normalgewichtiger Kontrollpersonen. Er fiel in der zweiten Fastenphase geringfügig und nicht signifikant ($p < 0,1$) ab und blieb bis zum Ende der Beobachtungsperiode unverändert (Tab. 2, Abb. 4 und Abb. 5).

3.12. Cortisol

Der initiale mittlere Cortisol-Spiegel als 9-Uhr-Nüchtern-Wert war bei den noch nicht fastenden Adipösen mit $19,0 \pm 9,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ an der oberen Grenze des Normalbereichs (4,5 bis $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) und signifikant höher als bei Normalgewichtigen ($11,1 \pm 3,7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, $p < 0,01$). Während der Nulldiät blieben die 9-Uhr-Cortisolspiegel konstant (Tab. 2, Abb. 5). In der Aufbauphase kam es zu einem signifikanten Abfall der Cortisolspiegel ($r = -0,2450$, $p < 0,05$).

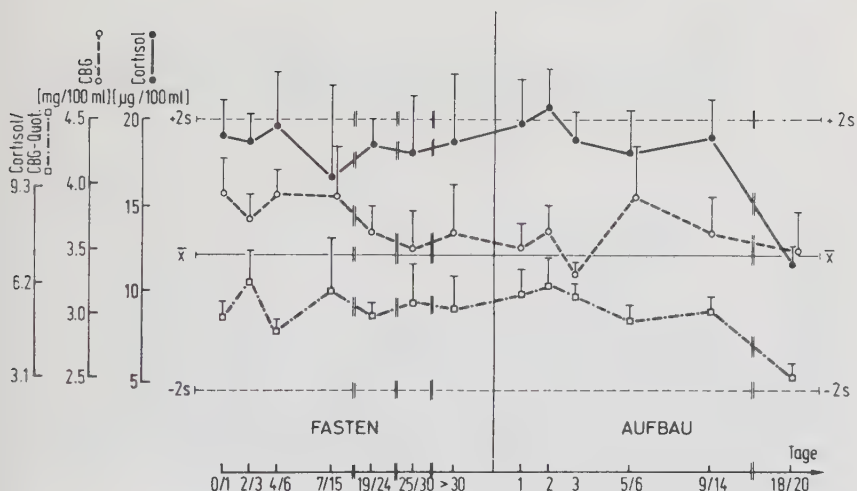


Abb. 5: Cortisol, Corticosteroid-bindendes Globulin und Cortisol/CBG-Quotient vor und während des totalen Fastens und während der Wiederaufbau- phase bei adipösen Patienten

- Die Darstellung erfolgte analog zu den vorangegangenen Abbildungen
- Normalbereiche: Cortisol $11,1 \pm 7,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, CBG $3,4 \pm 1,0 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ und mittlerer Cortisol/CBG-Quotient $5,13$

3.13. Cortisol/CBG-Quotient

Der Cortisol/CBG-Quotient blieb für die Dauer der Nulldiät unverändert. In der Aufbauphase fiel er parallel zum Cortisolspiegel ($r = -0,2618$, $p < 0,05$) ab (Tab. 2, Abb. 5).

3.14. Parathormon (PTH)

Die initialen Parathormonspiegel der adipösen Patienten waren normal und zeigten während des gesamten Beobachtungszeitraums keine statistisch meßbaren Veränderungen. Von insgesamt 164 Parathormon-Bestimmungen lagen 47 Werte (entsprechend 28,6 %) unter der Nachweisgrenze der Methode.

3.15. Wachstumshormon und Prolactin

Die Wachstumshormon- und Prolactin-Spiegel (Tab. 3) ließen keine signifikanten Veränderungen während der Fastenperiode und der Wiederaufbauphase erkennen. Die Wachstumshormonspiegel lagen in der Mehrzahl der Fälle unter der Nachweisgrenze von 0,3 ng/ml oder im Normalbereich (bis 5 ng/ml). Die Prolactinspiegel lagen ebenfalls jeweils innerhalb der Normalbereiche für Männer (60 bis 400 μ E/ml) bzw. für Frauen (100 bis 500 μ E/ml). Einzelne Patienten mit höherem Wachstumshormonspiegel zeigten keine gleichzeitige Erhöhung der Prolactinspiegel und umgekehrt.

Tabelle 3: Serumspiegel von Wachstumshormonen (ng/ml) und Prolactin (μ E/ml) bei adipösen Patienten vor und während des totalen Fastens und der Wiederaufbauperiode

Wachstumshormon	Fasten			Aufbau			Prolactin	Fasten			Aufbau		
	Pat. Tag:	0	14	1	5			Pat. Tag:	0	14	1	5	
M.S.		10,4	1,0	2,8	0,3		M.S.		189	245	232	346	
T.M.		-	-	0,3	8,2		T.M.		-	-	255	257	
P-A.		0,3	0,3	7,2	0,3		P-A.		138	178	158	130	
K.J.		0,3	0,3	0,3	12,2		K.J.		491	193	362	205	
R.B.		0,8	8,8	3,0	0,3		R.B.		183	184	142	183	
H.M.		0,3	0,3	1,2	0,3		H.M.		264	225	241	678	
H.H.		0,3	0,3	0,3	0,3		H.H.		-	210	158	167	
D.M.		4,0	0,3	0,3	0,6		D.M.		237	318	287	336	
W.J.		0,3	0,3	0,3	2,6		W.J.		219	260	169	223	
E.F.		0,3	0,3	0,3	0,3		E.F.		217	223	147	280	
S.R.		0,3	0,8	0,3	2,0		S.R.		396	270	203	203	
S.H.		0,3	1,2	0,3	1,0		S.H.		150	168	194	185	
B.B.		0,3	0,3	0,3	0,3		B.B.		251	212	293	188	
B.E.		0,3	-	0,3	0,3		B.E.		152	-	158	165	
K.W.		0,5	1,6	1,0	0,3		K.W.		294	936	397	193	
W.L.		0,3	1,4	2,9	0,3		W.L.		1200	187	164	440	
S.T.		0,3	2,3	13,1	6,5		S.T.		122	136	150	168	
K.A.		0,3	0,3	0,3	0,6		K.A.		60	67	56	73	

3.16. Transferrin

Die Transferrinspiegel der Adipösen lagen mit 293 ± 47 mg/100 ml im Normalbereich und waren nicht vom mittleren Transferrinspiegel Normalgewichtiger (295 ± 55 mg/100 ml) zu unterscheiden.

Im Verlauf der Nulldiät kam es zu einem signifikanten und linearen Transferrin-Abfall ($r = -0,6270$, $p < 0,001$, Tab. 2, Abb. 6). Der Mittelwert erreichte die Untergrenze des Normalbereichs. Während der Wiederaufbaudiät stiegen die Transferrinspiegel linear und signifikant an ($r = +0,3655$, $p < 0,001$).

3.17. α_2 -Haptoglobin

Der Normalbereich des α_2 -Haptoglobins liegt zwischen 25 und 220 mg/100 ml. Die Serumspiegel der adipösen Patienten waren im Mittel auf 250 ± 138 mg/100 ml erhöht. Im ersten Abschnitt der Fastenperiode fielen die α_2 -Haptoglobinspiegel linear und signifikant ab ($r = 0,3341$, $p < 0,05$, Tab. 2, Abb. 6). Sie stiegen bereits in der zweiten Fastenphase und während der Wiederaufbaudiät an ($r = +0,3375$, $p < 0,05$ bzw. $r = +0,3162$, $p < 0,01$).

3.18. Komplement C'3

Die Ausgangswerte des Komplement C'3 waren mit 131 ± 14 mg/100 ml höher als der Mittelwert normalgewichtiger Kontrollpersonen mit 108 ± 15 mg/100 ml ($p < 0,0001$). Während der Fastenperiode fielen die

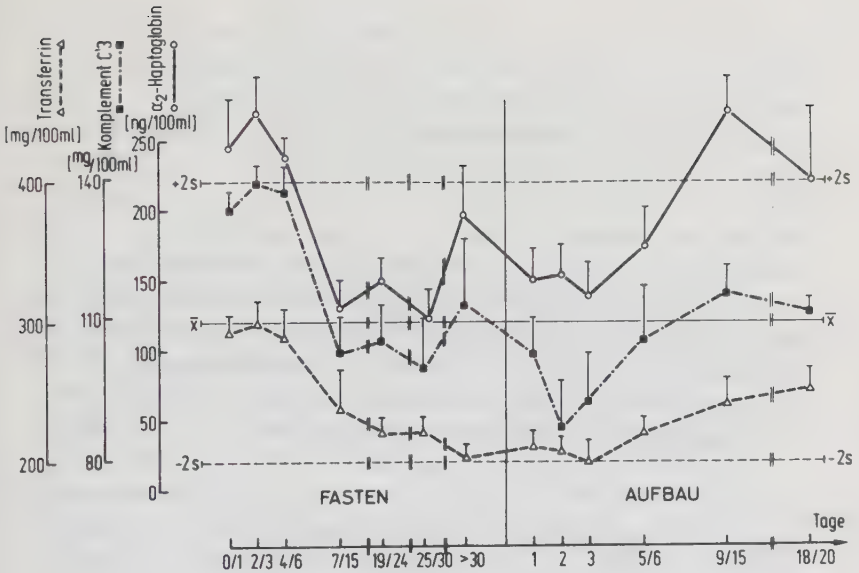


Abb. 6: Transferrin, Komplement C'3 und α₂-Haptoglobin vor und während des totalen Fastens und während der Wiederaufbauphase bei adipösen Patienten

- Normalbereiche: Transferrin 300 ± 100 mg/100 ml, Komplement C'3 108 ± 30 mg/100 ml und α₂-Haptoglobin 25 - 220 mg/100 ml

Komplement-C'3-Spiegel signifikant ab ($r = -0,3489$, $p < 0,001$). Dieser Abfall war lediglich während der ersten beiden Wochen des totalen Fastens signifikant ($p < 0,001$). Anschließend stiegen die Komplement-Spiegel wieder leicht an (Tab. 2, Abb. 6).

Während der Wiederaufbauphase war der beobachtete Anstieg der Komplement-C'3-Spiegel statistisch nicht signifikant ($p > 0,1$). Die Ausgangsspiegel wurden innerhalb der Beobachtungsphase nicht erreicht, der mittlere Komplement-C'3-Spiegel entsprach am Ende der Wiederaufbauphase jedoch dem Mittelwert eines normalgewichtigen Kontrollkollektivs.

3.19. Insulin- und Blutzuckerspiegel

Vor Beginn des totalen Fastens und 14 Tage nach Beginn der Nulldiät war in der Regel ein Absinken des Nüchtern-Blutzuckers und der Insulinspiegel nachweisbar. Die Einzelwerte schwanken jedoch sehr stark, so daß statistisch signifikante Veränderungen nicht gesichert werden konnten.

Am 1. Tag der Aufbaudiät lagen die ermittelten Blutzucker- und Insulinspiegel bei einigen Patienten unter denen des 14. Fastentages. Am 5. Tag nach Beendigung der Nulldiät waren Blutzucker und Insulin in der Regel etwas höher, zum Teil über den initial gemessenen Werten. Pathologisch hohe Insulinspiegel fanden sich bei einigen dieser adipösen Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraumes. Dieser Befund ist vermutlich als Ausdruck der Instabilität der Insulinunterempfindlichkeit der Adipösen zu verstehen.

4. Diskussion

4.1. Schilddrüsenfunktion

bei adipösen Patienten während des totalen Fastens und einer niederkalorischen Wiederaufbaudiät

Die Frage, ob an der Pathogenese der Fettsucht ein Defizit an lipolytisch wirksamen peripheren Schilddrüsenhormonen, insbesondere an Trijodthyronin, beteiligt sein könnte, war Gegenstand zahlreicher früherer Untersuchungen. Das proteingebundene Jod im Serum (PB^{127}J) und das sogenannte freie $^{125}\text{Jod-T}_3$ (T_3U) waren gegenüber Normalgewichtigen in früheren Untersuchungen signifikant niedriger, jedoch noch im Normalbereich. Deshalb wurde eine Tendenz zur hypothyreoten Stoffwechsellaage bei Adipösen vermutet (60). Mit der direkten Bestimmung der Serumspiegel von Gesamt- T_3 und Gesamt- T_4 sowie der TSH-Spiegel vor und nach Stimulation durch synthetisches Thyreotropin-Releasing-Hormon wurde versucht, diesem Befund weiter nachzugehen. Bereits in früheren Untersuchungen (34, 54) fanden sich höhere Gesamt- T_3 -Spiegel bei niedrigem Gesamt-Thyroxin-Spiegel und einem normalen TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation, wobei insbesondere aufgrund des normalen TRH-induzierten TSH-Anstiegs, dem in der Diagnostik der primären Schilddrüsenfunktionsstörungen die größte Empfindlichkeit beigemessen wird (53), eine euthyreotische Stoffwechsellaage bei Adipösen postuliert worden war. Die höheren T_3 -Spiegel stehen im Einklang mit den Befunden von BRAY und Mitarbeitern (8), der eine positive Korrelation zwischen dem Körperge-

wicht und dem Serum-T₃-Spiegel beschrieben hat und diesen Befund als einen Mechanismus zur Gewichtskontrolle bei adipösen Patienten deutet.

Bei den jetzt untersuchten Patienten waren die Schilddrüsenfunktionsparameter noch normal. Das Gesamt-T₃ und das Gesamt-T₄ zeigten im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollpersonen höhere Mittelwerte. Parallel hierzu waren die basalen TSH-Spiegel schwach signifikant und der TSH-Spiegel nach TRH-Stimulation deutlich signifikant niedriger als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen. Die Stoffwechselagen unserer Patienten scheinen also eher durch eine höhere Aktivität der Schilddrüse innerhalb des Normalbereiches bestimmt zu sein, mit Sicherheit kann man aber nicht-fastende Adipöse nicht als hypothyreot bezeichnen. In Übereinstimmung mit der oben genannten Untersuchung (60) war auch hier das sogenannte freie ¹²⁵Jod-T₃ erniedrigt. Dieser Befund wird durch den höheren TBG-Spiegel der nicht-fastenden Adipösen plausibel, d.h. diese haben höhere Spiegel des spezifischen Transportproteins im Serum. Offensichtlich bindet das TBG in einer mit Normalgewichtigen vergleichbaren Weise T₄ und T₃, da sowohl die T₃/TBG-Quotienten als auch die T₄/TBG-Quotienten bei Fett-süchtigen normal waren. Veränderungen von T₄ und TBG laufen unter verschiedenen Stoffwechselbedingungen parallel, so bei Östrogenbehandlung und bei Leberzirrhose (41). Bei unseren Patienten war also der im Vergleich zu Normalgewichtigen höhere Mittelwert der Gesamt-T₄-Spiegel durch den höheren Mittelwert der

TBG-Spiegel erklärbar. Der T_4 /TBG-Quotient war mit dem Wert Normalgewichtiger identisch.

Unter den Bedingungen des totalen Fastens fielen die T_3 -Spiegel rasch ab und erreichten nach ca. zwei Wochen ein Minimum. Das rT_3 zeigte einen diesem Verhalten entgegengesetzten Verlauf, wie bereits bei VAGENAKTIS und anderen Autoren beschrieben (49, 52, 64). Dieser "Shift" der peripheren T_4 -Dejodierung vom metabolisch wirksamen T_3 zum inaktiven rT_3 kann als Anpassung des Stoffwechsels an das Sistieren der Kalorienzufuhr aufgefaßt werden, wobei nicht geklärt ist, welche Faktoren den Hormonmetabolismus verändern (52, 68). Auffällig ist die zeitliche Parallelität der Änderungen der NFS-Spiegel und der rT_3 -Spiegel bzw. der T_3 -Spiegel. Ob und wie Änderungen des intermediären Stoffwechsels den "Shift" der T_4 -Konversion zum rT_3 bewirken, ist unbekannt. Neuere experimentelle Untersuchungen sprechen dafür, daß das meiste, wenn nicht das gesamte rT_3 durch extrathyreodiale T_4 -Konversion entsteht (28).

Das Verhalten der T_4 -Spiegel beim Fasten wird in der Literatur unterschiedlich angegeben (49, 52, 55). Die Angaben beschränken sich jedoch auf leichte und nicht signifikante Schwankungen. Der leichte, nicht signifikante T_4 -Abfall bei unseren Patienten mag als eine reduzierte Aktivierung der Schilddrüse gedeutet werden, da die Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion am 14. Tag der totalen Fastenkur niedriger war als beim noch nicht-fastenden Adipösen.

SCHATZ und Mitarbeiter (58) wiesen ferner auf eine verminderte Thyroxin-Bindungskapazität im Serum fastender Adipöser hin und erklärten dies mit einer verminderten Syntheseleistung der Leber für die Transportproteine. Tatsächlich konnten wir in dieser Arbeit nachweisen, daß unter der Nulldiät die TBG-Spiegel signifikant absinken. Der Abfall des TBG, desjenigen Proteins, an das normalerweise ein Großteil der Schilddrüsenhormone gebunden ist (41), macht sowohl ein Absinken der T_4 -Spiegel als auch den Anstieg des sogenannten freien $^{125}\text{Jod-T}_3$ verständlich. Beim Vergleich der Kinetik dieser beiden Parameter, TBG und sogenanntes freies $^{125}\text{Jod-T}_3$, fällt jedoch eine wesentlich raschere Änderung des sogenannten freien $^{125}\text{Jod-T}_3$ auf. Es müssen also noch weitere Einflüsse auf die Thyroxinbindung im Serum zu berücksichtigen sein. Auffallend ist die Ähnlichkeit der Kinetik der Serumkonzentrationen von nichtveresterten Fettsäuren und sogenanntem freiem $^{125}\text{Jod-T}_3$. Offensichtlich wirkt sich hier der von HOLLANDER und Mitarbeitern (36) beschriebene Mechanismus der Verdrängung der Schilddrüsenhormone aus der TBG-Bindung durch nichtveresterte Fettsäuren aus. Die Frage, inwieweit eine Umverteilung der Schilddrüsenhormone auf andere Transportproteine, wie das Thyroxin-bindende Präalbumin und das Thyroxin-bindende Albumin, in die Überlegungen einbezogen werden muß, muß hier unbeantwortet bleiben, da diese Eiweißfraktionen nicht untersucht wurden (69).

Eine Folge des langsameren Absinkens der TBG-Spiegel gegenüber dem T_3 ist eine Abnahme des T_3 /TBG-Quotienten in den ersten vierzehn Fastentagen. Der Quotient nimmt während des mäßigen T_3 -Anstiegs zu. In umgekehrter Weise ist die leichte Vergrößerung des T_4 /TBG-Quotienten die Folge des Abfalls der TBG-Spiegel bei im wesentlichen gleichbleibenden Gesamt- T_4 -Spiegeln. Unterschiede in der Halbwertszeit der verschiedenen miteinander verknüpften Parameter müssen hierbei bedacht werden. Der fT_4 -Index, das Produkt aus Gesamt-Thyroxin und sogenanntem freien $^{125}JT_3$, ist ein indirekter Anhaltspunkt für den ungebundenen Anteil des Thyroxins. Er blieb, abgesehen von einem geringen Anstieg zu Beginn der Fastenperiode, nahezu unverändert, möglicherweise durch ein entgegengesetztes Verhalten von sogenanntem freien $^{125}J-T_3$ und dem T_4 .

Zur Klärung der Frage, ob die Patienten unter Nulldiät euthyreot bleiben, dient die Beurteilung der TSH-Spiegel vor und nach TRH-Stimulation (TRH-Test). PALMBLAD und Mitarbeiter (52) sowie VINIK und Mitarbeiter (65) fanden einen Abfall der TSH-Spiegel von unterschiedlichem Ausmaß unter der Nulldiät. Die geringfügige, statistisch nicht signifikante Verminderung der Stimulierbarkeit der thyreotropen Hyperphysenvorderlappenfunktion bei unseren Patienten am 14. Tag des Fastens gegenüber dem Kontrollbefund vor Beginn der Nulldiät legt eine diskrete Suppression innerhalb des Regelkreises des Hypophysenvorderlappens nahe. Damit kann mit Sicherheit ein größeres peripheres Schilddrüsenhormondefizit während des totalen Fastens ausgeschlossen werden. PORTNAY und Mitarbeiter (55)

schließen aus ihren Untersuchungen, bei denen sie zu ähnlichen Ergebnissen kamen, daß das bei Nahrungskarenz im wesentlichen unveränderte T_4 ein wichtiger Faktor für die Regulation der TSH-Sekretion ist.

Die oft durchgeführte Therapie der Adipösen mit Schilddrüsenhormonen, die in niedriger Dosierung ohnehin nur zusammen mit einer kalorienreduzierten Diät wirksam ist (17, 37), sieht für Arzt und Patient wegen der rascheren Gewichtsabnahme auf den ersten Blick verlockend aus, muß jedoch kritisch beurteilt werden. Bedacht werden muß die Steigerung des Proteinkatabolismus ohne wesentlich vermehrten Fettabbau, eine Steigerung des Appetits und in höheren Dosen auch Störungen von Seiten des kardiovaskulären Systems (7, 56). Auch muß die Schilddrüsenhormongabe beim fastenden Adipösen, mit der schon in geringeren Dosierungen eine Steigerung der Gewichtsreduktion bis zu 25 % zu erzielen ist (10, 34, 61), als pharmakologische Therapie angesehen werden, da, wie oben ausgeführt, Fettsüchtige auch unter der Nulldiät - jedenfalls im beobachteten Zeitraum - euthyreot bleiben.

In der Aufbauphase zeigt sich für alle untersuchten und während der Nulldiät veränderten Meßwerte eine rückläufige Tendenz in Richtung auf die Ausgangswerte. Nicht veresterte Fettsäuren, T_3 und rT_3 erreichen noch in der Beobachtungsperiode das Ausgangsniveau, während

das T_4 weiterhin keine signifikante Änderung zeigt. Offensichtlich stellt sich der Organismus innerhalb der ersten Tage auf die erneute Kalorienzufuhr um: Der Abfall der Fettsäuren im Serum gilt als Anhaltspunkt für eine Drosselung der Lipolyse. Die Bedingungen des adaptiven Hypometabolismus entfallen, bei gleichbleibenden T_4 -Spiegeln läuft die periphere Konversion von T_4 wieder in Richtung auf das stoffwechselwirksame T_3 . Ähnliche Beobachtungen wurden von anderen Autoren beschrieben (52,64). Vergleichbar der Aufbauphase ist vielleicht die Behandlung der "Protein-Calorie-Malnutrition", bei der nach chronischer Eiweißmangelernährung eine hochkalorische Kost zugeführt wird. Wie bei unserer Untersuchung normalisieren sich auch dort die hohen rT_3 - und niedrigen T_3 -Ausgangswerte unter der Therapie, während das T_4 weitgehend konstant bleibt (11,12).

Der Abfall des TBG ist nach der Fastenperiode reversibel. Dementsprechend kann man zusammen mit dem oben beschriebenen Mechanismus der Verdrängung des T_3 aus der Bindung an TBG durch die nichtveresterten Fettsäuren den Abfall des sogenannten freien $^{125}J-T_3$ erklären. Die positive Korrelation zwischen dem T_3 /TBG-Quotienten und der Zeit spiegelt den schnellen Anstieg des T_3 wieder, während bei gleicher Tendenz von T_4 und TBG der Quotient aus diesen beiden Größen unverändert bleibt. Das entgegengesetzte Verhalten von T_4 und sogenanntem freien $^{125}J-T_3$ findet in dem unveränderten fT_4 -Index seinen Ausdruck.

Die wesentlichen Beobachtungen der Aufbauphase sind also auf einen Anstieg des TBG und eine Normalisierung der T_3 - bzw. rT_3 -Spiegel, vermutlich durch eine Normalisierung der T_4 -Konversion zu T_3 zurückzuführen.

Der TSH-Anstieg im TRH-Test ca. zwei Wochen nach Beendigung der Nulldiät lag zwar signifikant über dem der Fastenperiode. Möglicherweise wird durch diese vermehrte thyreotrope Aktivität des Hypophysenvorderlappens das ansteigende Transportprotein TBG mit Schilddrüsenhormonen abgesättigt. Jedoch erreichten während der Beobachtungsphase, im Gegensatz zu den Kontrollwerten vor dem Fasten, die Werte nur Mittelwerte normalgewichtiger Kontrollpersonen.

4.2. Cortisol und CBG im Verlauf der Beobachtung bei Adipösen

Das Corticosteroid-bindende Globulin CBG erwies sich im Gegensatz zu den anderen untersuchten Proteinen gegenüber der Umstellung des Stoffwechsels während der Nulldiät als relativ stabil, ein deutlicher Abfall war erst nach der zweiten Fastenperiode erkennbar. In der Aufbauphase blieben die CBG-Spiegel auf diesem gegenüber dem Ausgangswert niedrigerem Niveau. Vergleichbare Untersuchungen über das CBG, dessen direkte radiomonologische Bestimmung im Serum erst seit kurzem möglich ist (4), liegen noch nicht vor. Man kann jedoch vermuten,

daß auch dieses Transportprotein bei länger dauerndem Fasten durch eine Abnahme der Proteinsyntheseleistung der Leber abfallen wird.

Das Cortisol war im Verlauf der Nulldiät konstant. Die anfangs gegenüber gesunden Normalgewichtigen erhöhten Spiegel des Cortisols um 9.00 Uhr bei hochnormalem CBG fielen erst bei Nahrungszufuhr, am deutlichsten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus, ab. Die bei anderen Autoren beschriebene Erhöhung des Cortisols durch Fasten (25) konnte bei uns nicht bestätigt werden. Von GARCES (26) und JACKSON (42) wurde ein Absinken der Cortisol-Sekretionsrate und der Exkretion der 17-OH-Ketosteroide beim Fasten gefunden. Im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen müßte man dann an einen verminderten Cortisolmetabolismus beim Fasten denken, andererseits könnten die während der Nulldiät hochnormalen Cortisolspiegel die Bedeutung dieses Hormons für die Glukose-Homöostase verdeutlichen. Vereinzelt auftretende, stark erhöhte Cortisolwerte müssen sicherlich als "Stress"-Werte gedeutet werden.

Der Abfall des CBG im zweiten Abschnitt der Nulldiät veränderte den Cortisol/CBG-Quotienten nicht, dieser fiel erst nach Absinken des Cortisolspiegels in der Aufbauphase ab. Die Beantwortung der Frage, inwieweit in diesem Fall Veränderungen von Transportproteinen und Hormon parallel gehen oder divergieren, wird weiterer Untersuchungen unter verschiedenen Stoffwechselbedingungen bedürfen, z.B. beim Morbus Cushing oder Morbus Addison.

4.3. Wachstumshormon und Prolactin

Aufgrund seiner lipolytischen und blutzuckererhöhenden Wirkung wurde das Wachstumshormon immer wieder im Zusammenhang mit der Fettsucht diskutiert. Unsere ermittelten Werte lagen zwar meist im Normalbereich, jedoch lassen sich erniedrigte Serumspiegel mit der angewandten Bestimmungsmethode nicht erfassen. Stress (66), Hypoglykämie nach Insulin-Injektion und Arginin-Infusion (30,67) führen bei normalgewichtigen, hypophysär Gesunden regelmäßig zu einer Steigerung der Wachstumshormonsekretion, die bei Adipösen vermindert sein kann (6,46), während sich bei schwerer körperlicher Arbeit kein Unterschied zwischen Normal- und Übergewichtigen zeigt (59). Das Verhalten des Wachstumshormons bei Nahrungskarenz wird unterschiedlich beschrieben. Einheitlich findet sich ein Wachstumshormonanstieg bei fastenden Normalgewichtigen (29, 48,52), weshalb die Bedeutung dieses Hormons für die Glukose-Homöostase diskutiert wird. Bei Adipösen bleibt diese Erhöhung der Wachstumshormonspiegel beim Fasten aus (29), die anfangs verminderte Antwort auf Stimulationsreize gleicht sich jedoch wieder aus (46). In unserer Untersuchung lassen sich weder für den einzelnen Patienten noch in einer statistischen Untersuchung des Gesamtkollektivs eine Veränderung der Wachstumshormonsekretion beim Fasten oder in der Aufbauphase erkennen. Einzelne stark erhöhte Hormonspiegel müssen wohl als aktuelle Stress-Werte gedeutet werden.

Prolactin gilt ebenfalls als "Stress-Hormon", seine Sekretion läßt sich durch den Insulin-Hypoglykämie-Test stimulieren (67), jedoch steht es in physiologischer Weise unter vorwiegend inhibitorischer Kontrolle des Hypothalamus (24). Die ermittelten Prolactinspiegel lagen bei unseren Patienten vor, während und nach der Nulldiät größtenteils im Normalbereich. Erhöhte Prolactinspiegel traten nur sporadisch auf und müssen wohl als Ausdruck einer gewissen aktuellen Stress-Situation bei unseren Patienten gedeutet werden. Ein Vergleich der als Stress-Werte gedeuteten erhöhten Spiegel von Prolactin und Wachstumshormon läßt keinen gleichzeitigen und parallelen Anstieg beider Hormone erkennen. Dieser Befund gibt eventuell einen weiteren Anhaltspunkt für die unterschiedliche Regulation dieser beiden Hormone.

Die im Hungerversuch bei Ratten gefundene Erniedrigung der Prolactinspiegel (9) konnte für unsere fastenden Adipösen nicht bestätigt werden, wobei jedoch Befunde bei verschiedenen Spezies immer mit dem notwendigen Vorbehalt verglichen werden müssen.

4.4. Parathormon

Der Kalziumstoffwechsel steht unter der Kontrolle des Parathormons, des Calcitonins und der D-Vitamine. Das Parathormon fördert die Kalziumresorption im Darm und die Mobilisierung aus Knochen und Kalziumproteinbindungen. Für den Kalziumstoffwechsel und dessen Regulation sowie für die Steuerung der Neben-

schilddrüsenfunktion ist der ionisierte Kalziumanteil im Serum der wichtigste. Er macht etwa 60 % des gesamten Serumkalziums aus, während 35 % eiweißgebundenes und 5 % komplexgebundenes Kalzium darstellen. Die normale Kalziumzufuhr und die Kalziumausscheidung betragen ca. 800 mg pro Tag. Nur 300 mg des angebotenen Kalziums werden aus dem Darm resorbiert, 700 mg mit den Faeces ausgeschieden. Dieses fäkale Kalzium setzt sich aus dem mit der Nahrung aufgenommenen nicht resorbierten Anteil (500 mg) und dem mit den Darmsäften ausgeschiedenen Kalzium (200mg) zusammen. 100 mg Kalzium werden täglich renal ausgeschieden.

Legt man den Kalziumgehalt von Mineralwasser mit ca. 50 mg pro Liter und eine tägliche Trinkmenge von drei Litern zugrunde, so können während der Nulldiät ca. 150 mg pro Tag resorbiert worden sein. Da der Kalziumspiegel im Blut konstant bleibt, die Exkretion beim Fasten aber gegenüber Kontrollbedingungen erhöht ist mit einem deutlichen Gipfel in den ersten zwei Wochen (14, 16, 27), müssen besondere Mechanismen zur Kalziumhomöostase vermutet werden. Die von uns ermittelten Werte des Parathormons geben statistisch und individuell keinen Anhalt dafür, daß eine Erhöhung des Parathormons hierbei eine wesentliche Rolle spielen könnte, und zeigen zumindest, daß diese mit der angewandten Methode nicht erfaßt werden konnte. Offen bleiben muß die Frage, ob das mobilisierte Kalzium dem labilen Pool des Skeletts oder anderen Reserven, wie dem proteingebundenen An-

teil, entstammt, und ob bei dieser negativen Kalziumbilanz während langdauernder Fastenkuren ein wesentlicher Katabolismus des Knochens eintritt.

4.5. Serumproteine

Mit Ausnahme des Transferrin, dessen Ausgangswert mit dem Mittelwert Normalgewichtiger fast identisch war, waren die übrigen von uns untersuchten Proteine TBG, CBG, α_2 -Haptoglobin und Komplement C'3 beim nicht-fastenden Adipösen deutlich höher als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen. Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit denen von DITSCHUNEIT (14,16) und FATEH-MOGHADAM (22,23). Bei Adipösen sollen auch die Kontrollwerte des Gesamteiweiß erhöht sein (23). Im Rahmen der Hyperalimentation bei Adipositas scheint die Proteinsynthese der Leber für einzelne Globuline verschiedener Funktion und Struktur gesteigert zu sein.

Unter Nulldiät zeigen die Serumproteine einen Abfall unterschiedlichen Ausmaßes. Während sich das CBG als stabil, der Stoffwechselumstellung gegenüber als relativ unempfindlich erwies und erst nach ca. vierzehn Fastentagen einen leichten Abfall zeigte, sanken die Serumspiegel der übrigen untersuchten Proteine schon früher und deutlicher ab. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die oben genannten Autoren (14,16, 22,23). Diese Befunde könnten eine Folge der fehlenden Ernährung bzw. des alimentären Proteindefizits und einer dadurch bedingten Minderung der Synthese-

leistung der Leber angesehen werden. Eine wesentliche Schädigung der Leberzellen durch die Nahrungskarenz konnte durch die Bestimmung der Leberenzyme GOT und GPT im Serum als nicht wahrscheinlich angesehen werden. Bei unseren Befunden fiel auf, daß das α_2 -Haptoglobin und Komplement C'3 einen parallelen Abfall und gegen Ende der Nulldiät eine steigende Tendenz aufweisen, was die Möglichkeit erkennen läßt, daß hier ähnliche Synthesewege in gleicher Weise von einer Umstellung des Stoffwechsels betroffen sind.

Nach dem Ende der Nulldiät steigen die Spiegel der Proteinfractionen mit einer gewissen Latenz an, erreichen jedoch außer dem α_2 -Haptoglobin innerhalb der Beobachtungsperiode noch nicht wieder die Ausgangswerte. Bei weiterer Nahrungszufuhr wäre wohl eine Normalisierung zu erwarten.

Es ist nicht anzunehmen, daß man aus dem Abfall der hier untersuchten Proteine sowie der Immunglobuline IgA, IgG und IgM beim Fasten (16,23) eine Gesundheitsgefährdung ableiten kann, da sich die Veränderungen noch innerhalb des Normalbereichs bewegten. Bei unseren Patienten sowie bei den von anderen Autoren beschriebenen Patienten unter Nulldiät mit vergleichbarer Fastendauer wurden keine Erkrankungen festgestellt, die einen derartigen Schluß (Immunglobulindefizit) zuließen.

4.6. Insulin und Blutzucker

Der Fettsucht kommt eine Bedeutung in der Pathogenese des Diabetes mellitus zu (32). Die bei der Adipositas vergrößerten Fettzellen zeigen sich gegenüber dem Insulin unempfindlicher. Erhöhte basale Insulinspiegel, die mit der Fettkörpermasse korrelieren, sowie exzessiv erhöhte Insulinspiegel nach Glukosebelastung lassen auf einen erhöhten peripheren Bedarf an Insulin schließen (19,32; 52). Beim Fasten ist ein deutlicher Abfall des basalen Insulins und eine Besserung des Glukosebelastungstests beobachtet worden (43). Bei dem Großteil unserer Patienten konnten wir diesen Befund bestätigen, einige jedoch zeigten auch während des Fastens erhöhte Insulin- und Blutzuckerspiegel, die sich nur wenig von den Ausgangswerten unterschieden. Diätfehler können in diesen Fällen wohl ausgeschlossen werden, da diese erhöhten Insulin- und Blutzuckerspiegel nicht mit einer Erniedrigung der nichtveresterten Fettsäuren korrelieren. Zahlreiche andere Insulin-antagonistische Faktoren lassen sich denken, die diese Ausreißer erklären könnten.

5. Zusammenfassung

1. Die untersuchten adipösen Patienten kann man zu Beginn der Nulldiät als euthyreot bezeichnen, die Schilddrüsenfunktionsparameter liegen im Normalbereich. Die Gesamt- T_3 - und die Gesamt- T_4 -Spiegel sind im Mittel signifikant höher ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,01$) als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen. Parallel dazu ist der TRH-induzierte TSH-Anstieg signifikant niedriger ($p < 0,025$). Das erniedrigte sogenannte freie $^{125}\text{J}-T_3$ wird durch erhöhte TBG-Spiegel erklärbar. Die Bindungskapazität des TBG für T_3 und T_4 bei Adipösen entspricht dem der Normalgewichtigen, wie aus dem Vergleich des T_3/TBG - und T_4/TBG -Quotienten zu ersehen ist.
2. Während der ersten beiden Fastenwochen sinken die TBG-Spiegel signifikant ab. Gleichzeitig kann man einen starken Anstieg der nichtveresterten Fettsäuren, des sogenannten freien $^{125}\text{J}-T_3$ und des rT_3 sowie einen raschen Abfall des T_3 im Serum messen: Diese Befunde lassen einen Shift der T_4 -Konversion vom stoffwechselaktiven T_3 zum inaktiven rT_3 erkennen, eine Verminderung der Gesamtbindungskapazität des Serums für Schilddrüsenhormone infolge eines TBG-Abfalls; sie lassen eine Verdrängung des Schilddrüsenhormons aus der Proteinbindung durch die nichtveresterten Fettsäuren vermuten.

Das Gesamt- T_3 sinkt schneller ab als das TBG, der T_3 /TBG-Quotient nimmt infolgedessen signifikant ($p < 0,001$) ab, während bei weitgehend konstantem Thyroxin der T_4 /TBG-Quotient signifikant ($p < 0,01$) ansteigt. Die Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel durch TRH ist am 14. Tag der Nulldiät niedriger als vor der Fastenkur und während der Wiederaufbauphase. Ein peripherer Schilddrüsenhormonmangel unter Fastenbedingungen kann aus diesen Befunden ausgeschlossen werden.

3. Während der etwa zweiwöchigen Wiederaufbauphase mit niederkalorischer Mischkost verändern sich die nichtveresterten Fettsäuren, das Gesamt- T_3 , das rT_3 und das sogenannte freie $^{125}J-T_3$ in Richtung auf die Ausgangswerte, die meist innerhalb der Beobachtungsperiode erreicht werden. Diese Befunde zeigen eine rasche Adaptation des Stoffwechsels an die erneute Kalorienzufuhr. Der Abfall der TBG-Spiegel ist reversibel und geht mit einem leichten Anstieg der Gesamt- T_4 -Spiegel parallel. Der T_4 /TBG-Quotient bleibt unverändert. Als Ausdruck des steileren T_3 -Anstiegs in der Wiederaufbauphase steigt auch der T_3 /TBG-Quotient signifikant an. Das inverse Verhalten von T_4 und sogenanntem freien $^{125}J-T_3$ wird im unveränderten fT_4 -Index erkennbar. Der TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation am Ende der Wiederaufbauphase fällt normal aus, der mittlere TSH-Anstieg ist jedoch höher als während der Nulldiät. Dieser Befund läßt vermuten, daß die vermehrte Bildung von Transportproteinen den peripheren Schilddrüsenhormonbedarf zeitweilig erhöht.

4. Die Serumproteine TBG, CBG, α_2 -Haptoglobin und Komplement C'3 finden sich unter Kontrollbedingungen gegenüber einem Normalkollektiv initial deutlich höher, jedoch ebenfalls noch im Normalbereich. Lediglich die Transferrinspiegel entsprechen denen normalgewichtiger Vergleichspersonen. Von Beginn der Nulldiät an sinken die Serumspiegel der untersuchten Globuline in unterschiedlichem Ausmaß, ausgenommen das CBG, ab. Die Verminderung der Serumkonzentrationen dieser Proteine könnte als Folge eines verminderten Substratangebots an die Leber gedeutet werden. Eine Gefährdung der Patienten durch die Nulldiät läßt sich aus den hier vorgestellten Befunden und der durchschnittlichen Fastendauer von etwa fünf Wochen nicht ableiten.

In der Aufbauphase ist mit einer gewissen Verzögerung ein Wiederanstieg der untersuchten Serumglobuline zu beobachten.

5. Die hochnormalen 9.00-Uhr-Cortisolspiegel unserer adipösen Patienten bleiben während des Fastens auf einem erhöhten Niveau, erst in der Aufbauphase fallen sie signifikant wieder ab. Cortisol, Prolactin und Wachstumshormon zeigen vereinzelte, stark erhöhte Werte, die, insbesondere da sie nicht simultan auftreten, als Ausdruck einer gewissen aktuellen Stress-Situation angesehen werden. Im übrigen lassen sich bei Prolactin und

Wachstumshormon statistisch keine, durch das Fasten bedingte Änderungen der Serumspiegel erfassen.

Die negative Kalziumbilanz bei Nulldiät führt nicht zu einer faßbaren Änderung der Parathormonspiegel.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum weisen einige Patienten pathologisch erhöhte Nüchternwerte von Blutzucker und Insulin auf, vermutlich infolge der verminderten Insulinempfindlichkeit bei Adipositas.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. BERGER, M., GRANZ, M., BERCHTOLD, P., KRÜSKEMPER, G. M., ZIMMERMANN, H.:
Verlaufsuntersuchungen zum Langzeiteffekt der Nulldiät
Dtsch. Med. Wschr. 101, 601, 1976
2. BERGER, M., BERCHTOLD, P., KRÜSKEMPER, G. M., ZIMMERMANN, H.:
Therapie der Fettsucht
Internist 17, 494, 1976
3. BERGER, M., GRIES, F. A., BERCHTOLD, P.:
Risikofaktoren bei Herzinfarkt: Adipositas
Therapiewoche 26, 455, 1976
4. BERNUTZ, C.:
Isolierung von CBG und seine radioimmunologische Bestimmung
Inaugural-Dissertation Fachbereich Medizin der Universität München 1978
5. BOULTER, P. R., SPARK, R. F., ARKY, R. A.:
Dissociation of the Renin-Aldosterone System and Refractoriness to the Sodium-Retaining Action of Mineralocorticoid During Starvation in Man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 248, 1974
6. BRAY, G. A.:
Calorigenic Effect of Growth Hormon in Obesity
J.Clin.Endocrinol.Metab. 29, 119, 1969
7. BRAY, G. A., RABEN, M. S., LONDONO, J., GALLAGHER, T.F.: Effects of Triiodothyronine, Growth Hormone and Anabolic Steroids on Nitrogen Excretion and Oxygen Consumption of Obese Patients
J. Clin. Endocrinol. 33, 293, 1971
8. BRAY, G. A., FISHER, D. A., CHOPRA, I. J.:
Relation of Thyroid Hormones to Body-Weight
Lancet 1206, 1976

9. CAMPBELL, G. A., KURCZ, M., MARSHALL, S.,
MEITES, J.:
Effects of Starvation in Rats on Serum
Levels of Follicle Stimulating Hormone,
Luteinizing Hormone, Thyrotropin, Growth
Hormone and Prolactin; Response to LH-
Releasing Hormone and Thyrotropin-Re-
leasing Hormone
Endocrinology 100, 580, 1977
10. CARTER, W. J., SHAKIR, K. M., HODGES, S., FAAS,
F. H., WYNN, J. O.:
Effect of Thyroid Hormone on Metabolic
Adaption to Fasting
Metabolism 24, 1177, 1975
11. CHOPRA, I. J., SMITH, S. R.:
Circulating Thyroid Hormones and Thyro-
tropin in Adult Patients with Protein-
Calorie-Malnutrition
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 221, 1975
12. CHOPRA, I. J., CHOPRA, U., SMITH, S. R., REZA, M.,
SALOMON, D. H.:
Reciprocal Changes in Serum Concentrations
of 3,3',5'-Triiodothyronine (Reverse T₃)
and 3,3',5-Triiodothyronine (T₃) in
Systemic Illness
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 1043, 1975
13. DIETERLE, P., WÜLFERT-HELDRIICH, C., HENNER, J.,
SCHWARZ, K.:
Erfahrungen mit einer kolorimetrischen
Methode zur Bestimmung der nichtverester-
ten Fettsäuren im Serum
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 153, 1968
14. DITSCHUNEIT, H., FAULHABER, J. D., BEIL, J.,
PFEIFFER, E. F.:
Veränderungen des Stoffwechsels bei Nulldiät
Internist 11, 176, 1970
15. DITSCHUNEIT, H.,:
Was ist gesichert in der Therapie der
Fettsucht?
Internist 17, 622, 1976

16. DITSCHUNEIT, H.:
Behandlung der Übergewichtigkeit mit
totalem Fasten
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. II, 1356, 1976
17. DRENICK, E. J.:
Exogenous Thyroid Hormones to Accelerate
Weight Loss
Obesity/Bariatric Med. 4, 244, 1975
18. DUNCOMBE, W.:
The Colorimetric Microdetermination of
Long Chain Fatty Acids
J. Biochem. 88, 7, 1963
19. EL-KHORDARY, A. Z., BALL, M. F., OWEISS, I. M.,
CANARY, J. J.:
Insulin Secretion and Body Composition
in Obesity
Metabolism 21, 641, 1972
20. ERHARDT, F. W., MARSCHNER, I., PICKARDT, R. C.,
SCRIBA, P. C.:
Verbesserung und Qualitätskontrolle der
radioimmunologischen Thyreotropin-Bestimmung
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11, 381, 1973
21. ERHARDT, F. W., SCRIBA, P. C.:
Probleme der radioimmunologischen hTSH-
Bestimmung
Ärztl. Lab. 20, 191, 1974
22. FATEH-MOGHADAM, A., SCHWANDT, P., SANDEL, P.,
KLING, S., VOGT, W.:
Verhalten der Serumproteine unter Nulldiät
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. I, 889, 1976
23. FATEH-MOGHADAM, A., SCHWANDT, P., SANDEL, P.,
VOGT, W., KLING, S.:
Einfluß totaler Nahrungskarenz auf Serum-
proteinkonzentrationen
Klin. Wschr. 55, 525, 1977

24. FORSYTH, I. A.: Human Prolactin: Its Isolation,
Assay and Clinical Applications
Clin. Endocrinol. 1, 293, 1972
25. GALVAO-TELES, A., GRAVES, L., BURKE, C. W.,
FOTHERBY, K., FRASER, R.:
Free Cortisol in Obesity: Effect of Fasting
Acta Endocr. 81, 321, 1976
26. GARCES, L. Y., KENNY, F. M., DRASH, A., TAYLER, F.H.:
Cortisol Secretion Rate During Fasting of
Obese Adolescent Subjects
J. Clin. Endocrinol. 28, 1843, 1968
27. GARNETT, J., GARNETT, E. S., MARDELL, R. J.,
BARBARD, D. L.:
Urinary Calcium Excretion During Ketoacidosis
of Prolonged Total Starvation
Metabolism 19, 502, 1970
28. GAVIN, L., CASTLE, J., McMAHON, F., MARTIN, P.,
HAMMOND, M., CAVALIERI, R. R.:
Extrathyroidal Conversion of Thyroxine to
3,3',5'-Triiodothyronine (Reverse- T_3) and
to 3,5,3'-Triiodothyronine (T_3) in Humans
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 733, 1977
29. GÖSCHKE, G., GIRARD, J., STAHL, M.:
Der Stoffwechsel bei vollständigem Fasten.
Unterschiedliches Verhalten bei Männern
und Frauen sowie bei Normalpersonen und
Adipösen
Klin. Wschr. 54, 527, 1976
30. GREENWOOD, F. C., LANDON, J., STAMP, T. C.:
The Plasma Sugar, Free Fatty Acid, Cortisol
and Growth Hormone Response to Insulin
J. Clin. Invest. 45, 429, 1966
31. HALES, C. N., RANDLE, P. J.:
Immuno-Assay of Insulin with Insulin
Antibodies Precipitate.
Lancet 1, 200, 1963

32. HOFMANN, G. G.: Endokrinologische und metabolische Befunde bei der Fettsucht
Med. Klinik 67, 1385, 1972
33. HOFMANN, G. G.: Risikoprophylaxe bei Übergewicht durch diätetische Maßnahmen
in: Aktuelle therapeutische und diagnostische Probleme bei internen Erkrankungen. Schriftreihe der Bayer. Landesärztekammer Bd. 33, 128, 1973
34. HOFMANN, G. G., STROHMEIER, E., PICKARDT, R. C., HORN, K., SCRIBA, P. C.:
Die Schilddrüsenfunktion bei der Fettsucht und Wirkung einer Schilddrüsenhormontherapie am Fastenden
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 1346, 1974
35. HOFMANN, G. G.: Behandlung der Fettsucht
Med. Klinik 71, 971, 1976
36. HOLLANDER, S. C., SCOTT, R. L., BURGESS, J. A., RABINOWITZ, D., MERIMEE, T. J., OPPENHEIMER, J. H.: Free Fatty Acids: A Possible Regulator of Free Thyroid Hormone Levels in Man
J. Clin. Endocrinol. 27, 1219, 1967
37. HOLLINGWORTH, D. R., AMATRUDA, T. T., SCHEIG, R.: Quantitative and Qualitative Effects of L-Triiodothyronine in Massive Obesity
Metabolism 19, 934, 1970
38. HORN, K., HENNER, J., SCRIBA, P. C.:
Mechanisierte Analytik von Schilddrüsenhormonen im Serum: T_4 (CPBA), T_3 -in vitro-Test und Gesamt T_3 -RIA
Ärztl. Lab. 20, 177, 1974
39. HORN, K., HENNER, J., MÜLLER, O. A., SCRIBA, P. C.:
Mechanisierte Hormon-Analytik mittels simultaner Säulenchromatographie
Z. Klin.Chem.Klin.Biochem. 13, 173, 1975

40. HORN, K.: Trijodthyronin (T_3): Zur Bestimmung und pathophysiologischen Bedeutung
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1976
41. HORN, K., KUBICZEK, T., PICKARDT, R. C., SCRIBA, P. C.: Thyroxin-bindendes Globulin (TBG): Präparation, radio immunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung
Klin.Wschr. 55, 881, 1977
42. JACKSON, J. M., MOWAT, J. I.: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Function in Obesity and the Cortisol Secretion Rate Following Prolonged Starvation
Acta Endocr. 63, 415, 1970
43. KOSAKA, K., HAGURA, R., ODAGIRI, R., SAITO, F., KUZUYA, T.: Effect of Weight Changes on Serum Insulin Response in Subjects with Normal Oral Glucose Tolerance
J. Clin. Endocrinol.Metab. 35, 655, 1972
44. LAMERZ, R., FATEH-MAGHADAM, A., KNEDEL, M.: Zur quantitativen immunologischen Bestimmung von Serumproteinen
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 11, 491, 1973
45. LANDGRAF, R., LANDGRAF-LEURS, M.M.C., WEISSMANN, A., HÖRL, R., v.WERDER, K., SCRIBA, P.C.: Prolactin: A Diabetogenic Hormone
Diabetologia 13, 99, 1977
46. LONDONO, J. H., GALLAGHER, T. F., BRAY, G. A.: Effect of Weight Reduction, Triiodothyronine and Diethylstilbestrol on Growth Hormone in Obesity
Metabolism 18, 986, 1969
47. MEINHOLD, H., WENZEL, K. W., SCHÜRNBRAND, P.: Radioimmunoassay of 3,3',5'-Triiodo-L-thyronine (Reverse T_3) in Human Serum in Different Thyroid States
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 13, 571, 1975

48. MERIMEE, T. J., FINEBERG, S. E.:
Growth Hormone Secretion in Starvation:
A Reassessment
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 385, 1974
49. MERIMEE, T. J., FINEBERG, S., E.:
Starvation-induced Alterations of Circu-
lating Thyroid Hormone Concentrations in
Man
Metabolism 25, 79, 1976
50. MÜLLER, O. A., BRAUN, J., FRÖHLICH, R., SCRIBA, P. C.:
Eine mechanisierte kompetitive Protein-
bindungsanalyse für Cortisol im Serum ohne
vorherige Extraktion mit organischen Lö-
sungsmitteln
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12, 276, 1974
51. ODELL, W. D., WILBER, J. F., PAUL, W. E.:
Radioimmunoassay of Thyrotropin in Human
Serum
J. Clin. Endocrinol. 25, 1179, 1965
52. PALMBLAD, J., LEVI, L., BURGER, A., MELANDER, A.,
WESTGREN, U., v. SCHENCK, H., SKUDE, G.:
Effect of Total Energy Withdrawal (Fasting)
on the Levels of Growth Hormone, Thyrotropin,
Cortisol, Adrenaline, Noradrenaline, T_3 , T_4
and rT_3 in Healthy Males
Acta Med. Scand. 201, 15, 1977
53. PICKARDT, R. C., HORN, K., SCRIBA, P. C.:
Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktions-
diagnostik
Der Internist 13, 133, 1972
54. PICKARD, R. C.:
Die Schilddrüsenfunktion bei Fettsüchtigen
Diabetes-Journal 12, 434, 1975
55. PORTNAY, G. I., O'BRIAN, J. T., BUSH, J., VAGENAKIS,
A. G., AZIZI, F., ARKY, R. A., INGBAR, S. H.,
BRAVERMAN, L. E.:
The Effect of Starvation on the Concentration
and Binding of Thyroxine and Triiodothyronine
in Serum and on the Response to TRH
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 191, 1974

56. RIVLIN, R. S.: Therapy of Obesity with Hormones
New Engl. J. Med. 292, 26, 1975
57. ROSENKRANTZ, H., SCHAEPPPI, U., FABRY, A., DAVIS,
R. D., COONEY, D. A.:
Allopurinol Influence on Iodine Metabolism
Biochem. Pharmacol. 17, 2357, 1968
58. SCHATZ, D. L., SHEPPARD, R. H., PALTER, H. C.,
JAFFRI, M. H.: Thyroid Function Studies
in Fasting Obese Subjects
Metabolism 16, 1075, 1967
59. SCHWARZ, F., TER HAAR, D. J., van RIET, H. G.,
THIJSSSEN, J. H.: Response of Growth
Hormone, FFA, Blood Sugar and Insulin
to Exercise in Obese Patients and Normal
Subjects
Metabolism 12, 1013, 1969
60. SCRIBA, P. C.: Zur Frage der Schilddrüsenfunktion
bei Adipositas
Klin. Wschr. 45, 323, 1967
61. SCRIBA, P. C., HOFMANN, G. G.: Schilddrüsenhormone
bei Adipositas. Weitere Ansatzpunkte
zur Hormontherapie?
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. II, 1398, 1976
62. TARNOWSKI, W., SEITZ, H. J.: Regulation des Fett-
stoffwechsels im Hunger und nach Wieder-
auffütterung mit Kohlenhydraten.
Internist 11, 161, 1970
63. UTIGER, R. D., PARKER, M. L., DAUGHADAY, W. H.:
Studies on Human Growth Hormone. I.
A Radioimmunoassay for Human Growth
Hormone
J. Clin. Invest. 41, 254, 1962
64. VAGENAKIS, A. G., BURGER, A., PORTNAY, G. I.,
RUDOLPH, M., O'BRIAN, J. T., AZIZI, F.,
ARKY, R. A., NICOD, P., INGBAR, S. H.,
BRAVERMAN, L. E.: Diversion of Peripheral
Thyroxine Metabolism from Activating to
Inactivating Pathways During Complete
Fasting
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 191, 1975

65. VINIK, A. J., KALK, W. J., Mc LAREN, H., HEND-
RICKS, S., PIMSTONE, B. L.:
Fasting Blunts the TSH Response to
Synthetic Thyrotropin Release Hormon
(TRH)
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 509, 1975
66. v. WERDER, K., SCHWARZ, K.: Regulation der Sekre-
tion von Wachstumshormon beim Menschen
Dtsch. Med. Wschr. 96, 2012, 1971
67. v. WERDER, K.: Wachstumshormone und Prolactin-
Sekretion des Menschen
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-
Wien 1975
68. WESTGREN, U., MELANDER, A., INGEMANSSON, S.,
BURGER, A., TIBBLIN, S., WAHLIN, E.:
Secretion of Thyroxine, 3,5,3'-Triiodo-
thyronine and 3,3',5'-Triiodothyronine
in Euthyroid Man
Acta Endocr.(Kbh.) 1976 in press
69. WOEBER, K. A., INGBAR, S. H.: The Interaction of
the Thyroid Hormons with Binding Proteins
In: Greer, M. A., Solomon, D. H.: Thyroid,
Handbook of Physiology. Washington, Ameri-
can Physiological Society, 1973
70. WOOD, W. G., KUFLITZKI, G., MARSCHNER, I., SCRIBA,
P. C.: Tests on three Antisera and
Subsequent Development of Radioimmuno-
assays for Different Regions of Human
Parathyrin
J. Clin. Endocrinol. Metab. in press

LEBENS LAUF

Name : Emmert
Vorname : Hans Dieter
Geburtsdatum : 30. 3. 1953
Geburtsort : Ulm
Vater : Emmert, Rudolf, Diplomingenieur
Mutter : Emmert, Ursula, geb. Kroll
Ausbildung : 1959 - 1963 Volksschule München-Perlach
1963 - 1972 Asam-Gymnasium München
1972 Erlangung der Hochschulreife
1972 - 1979 Studium der Humanmedizin
1975 Ärztliche Vorprüfung
1976 Erster Teil der
Ärztlichen Prüfung
1978 Zweiter Teil der
Ärztlichen Prüfung
1979 Dritter Teil der
Ärztlichen Prüfung

